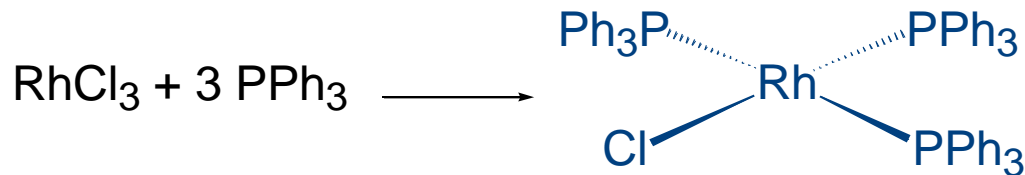
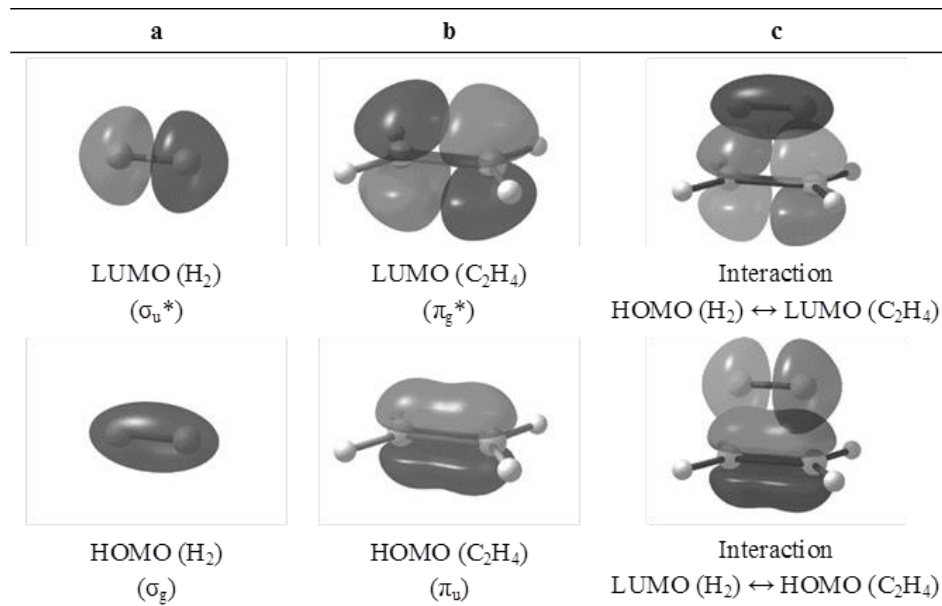
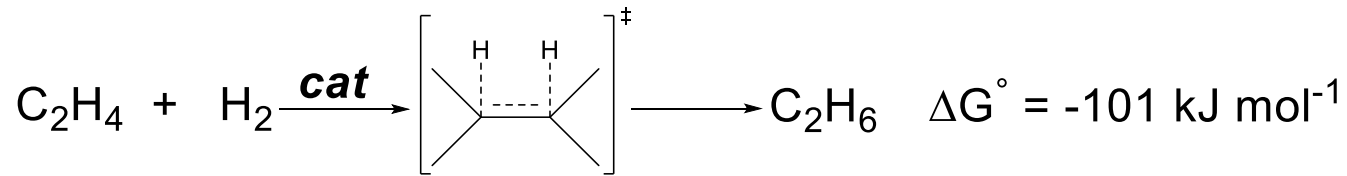
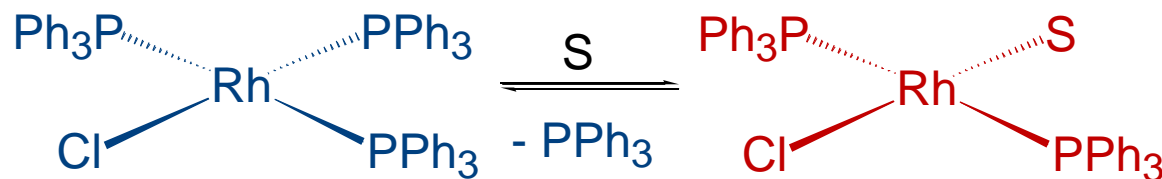


# Le reazioni di idrogenazione

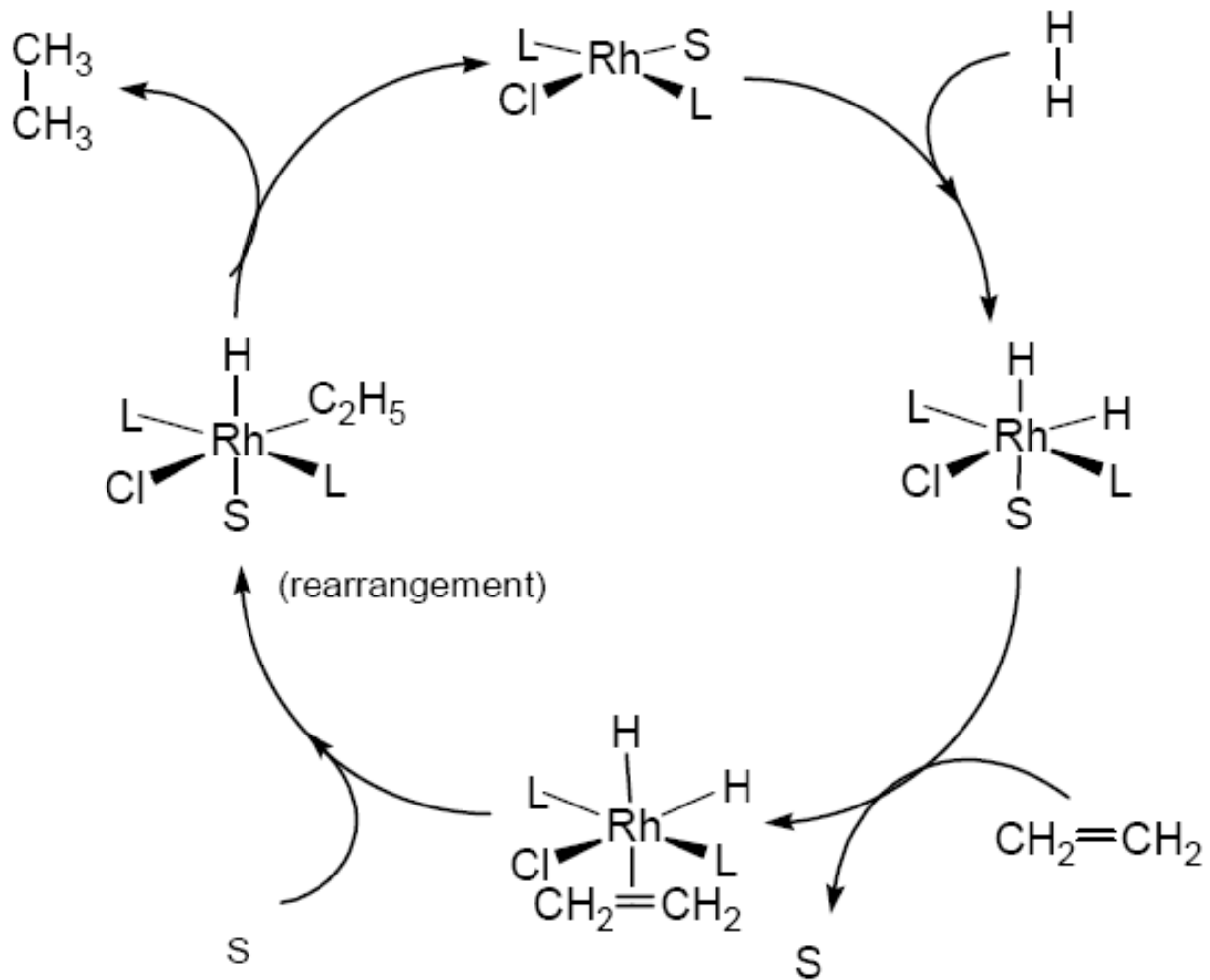


*Il catalizzatore di Wilkinson*



*La specie attiva*

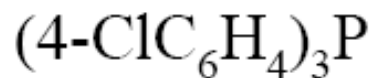
# *Il ciclo catalitico*



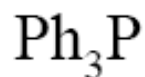
## *Effetto dei leganti ancillari*

*Ligand:*

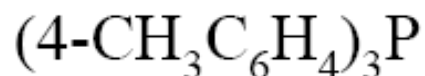
*Relative reactivity:*



1.7



41

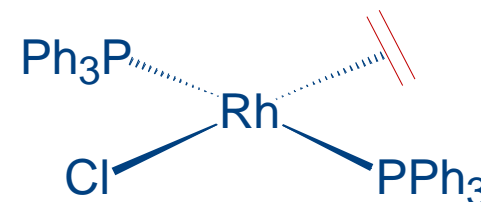


86

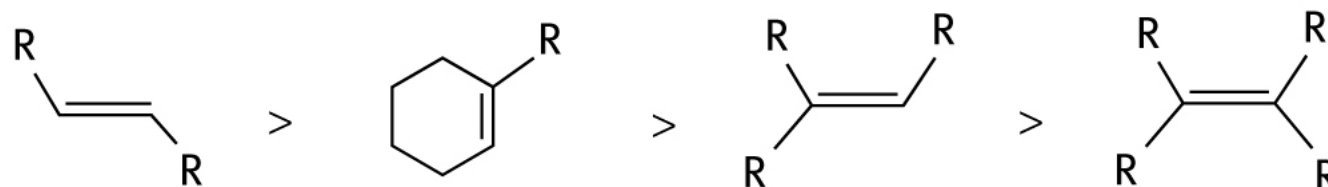
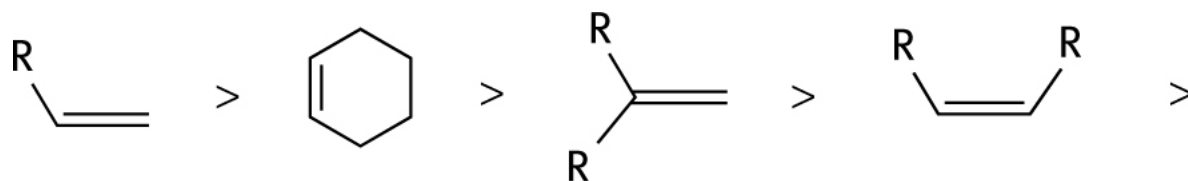


100

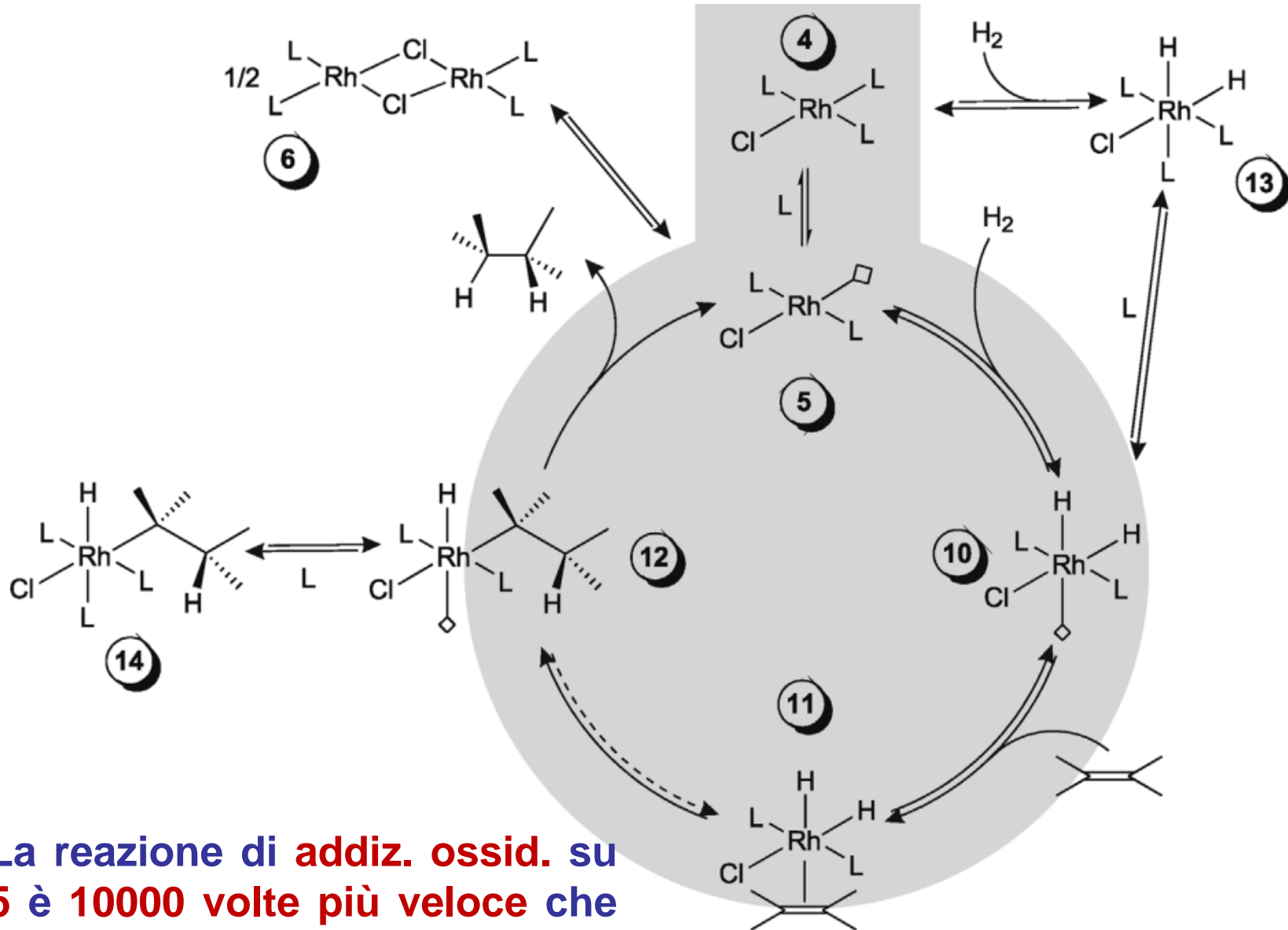
***Effetto dell'alchene:*** l'etilene **non** viene idrogenato dal catalizzatore di Wilkinson;



Cicloesene > metil cicloesene; 1-esene > cis 2-esene > trans 2-esene.



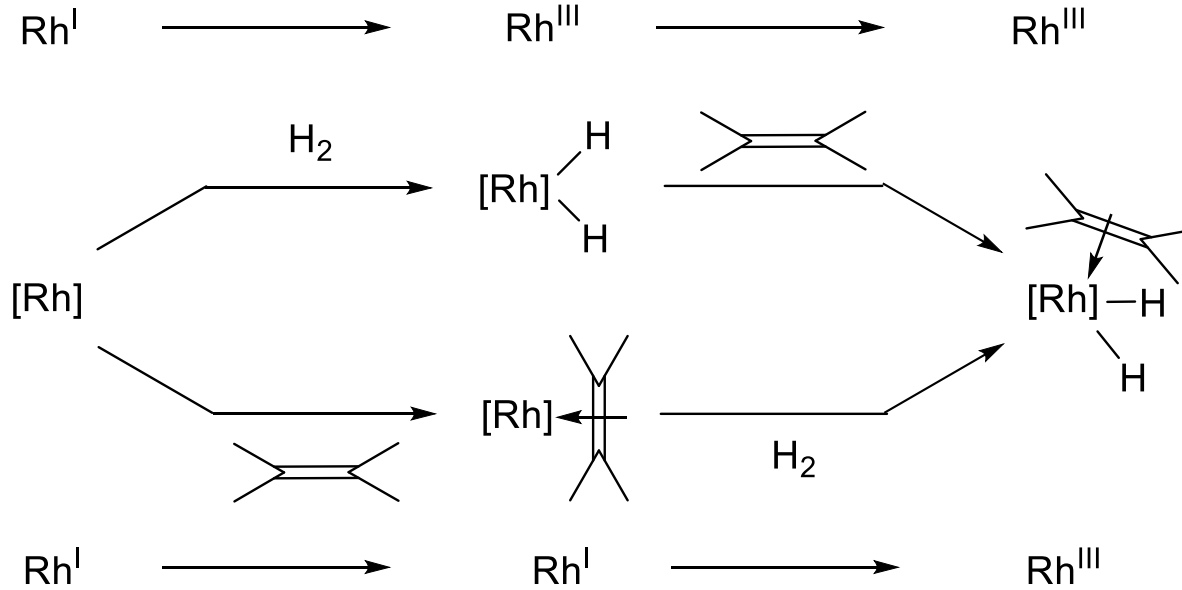
# Il ciclo catalitico



La reazione di addiz. ossid. su 5 è 10000 volte più veloce che su 4!

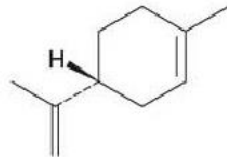
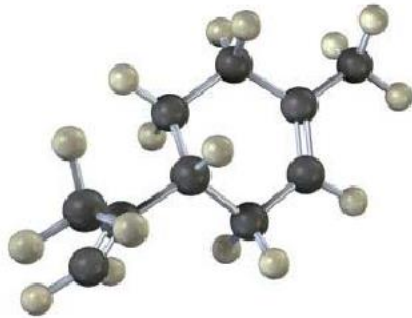
# Due meccanismi

## hydride mechanism

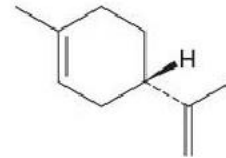


## olefin mechanism

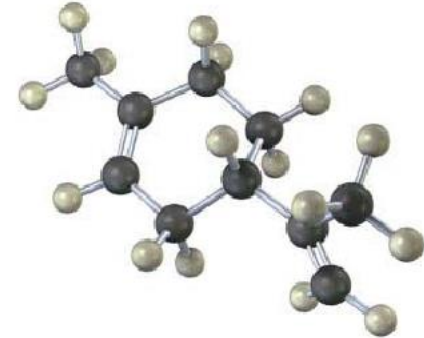
# La chiralità *in natura*



**(+)-Limonene**  
**(in oranges)**



**(-)-Limonene**  
**(in lemons)**



## Top Drugs

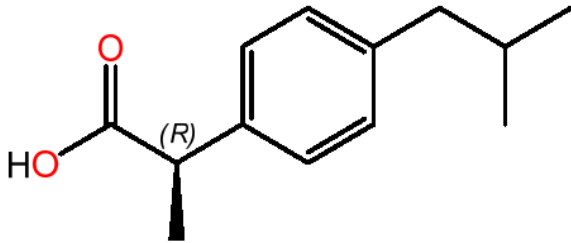
- About **1/3** of medicinal drugs are **chiral**
- In **9 out of 10** of the top selling drugs, the active ingredient is **chiral**

NAME	GLOBAL SALES 2008 (BILLION \$)	ACTIVE INGREDIENT	FORM OF ACTIVE INGREDIENTS	THERAPEUTIC EFFECT
<b>LIPITOR</b>	<b>10.3</b>	<b>ATROVASTATIN</b>	Single Enantiomer	Lipid-Lowering agent
<b>ZOCOR</b>	<b>6.1</b>	<b>SIMVASTATIN</b>	Single Enantiomer	Lipid-Lowering agent
<b>ZYPREXA</b>	<b>4.8</b>	<b>OLANZAPINE</b>	Achiral	Psychotropic agent
<b>NORVASC</b>	<b>4.5</b>	<b>AMLODIPINE</b>	Racemate	Calcium channel blocker
<b>PROCRIT</b>	<b>4.0</b>	<b>EPOETIN A</b>	Protein	Stimulant of blood cells production
<b>PREVACID</b>	<b>4.0</b>	<b>LANSOPRAZOLE</b>	Racemate	Inhibitor of gastric acid secretion
<b>NEXIUM</b>	<b>3.8</b>	<b>ESOMEPRAZOLE</b>	Single Enantiomer	Inhibitor of gastric acid secretion
<b>PLAVIX</b>	<b>3.7</b>	<b>CLOPIDOGREL</b>	Single Enantiomer	Inhibitor of platelet aggregation
<b>ADVAIR</b>	<b>3.7</b>	<b>SALMETEROL</b>	Racemate	$\beta_2$ -Adrenergic bronchodilator
		<b>FLUTICASONE</b>	Single Enantiomer	Anti-inflammatory agent
<b>ZOLOFT</b>	<b>3.4</b>	<b>SERTALINE</b>	Single Enantiomer	Inhibitor of serotonin re-uptake
<b>TOTAL</b>	<b>48.3</b>			

Rouhi, A. M.: *Chem. Eng. News*. **2009**, June 14, p. 47  
 Rouhi, A. M.: *Chem. Eng. News*. **2009**, Sept. 6, p.41.

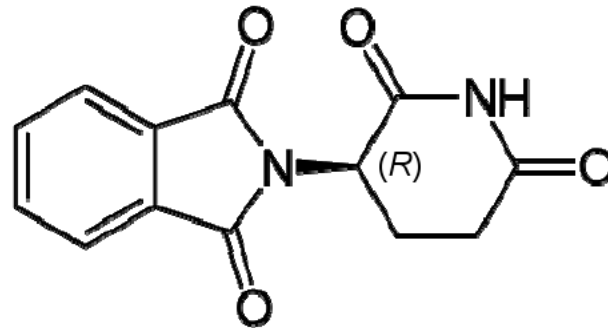
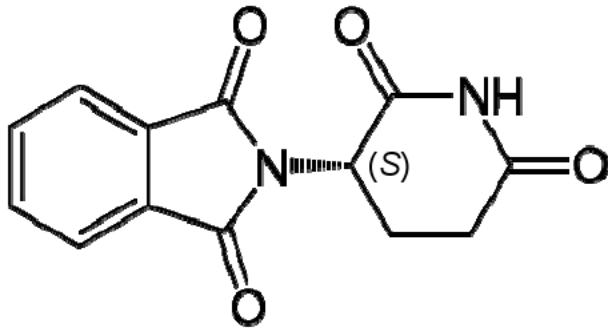
# La chiralità nei farmaci

## Ibuprofene (Moment)



Enantiomero *R*: analgesico, anti-  
infiammatorio;  
Enantiomero *S*: inattivo, inibisce leggermente  
l'*R*.

## Talidomide

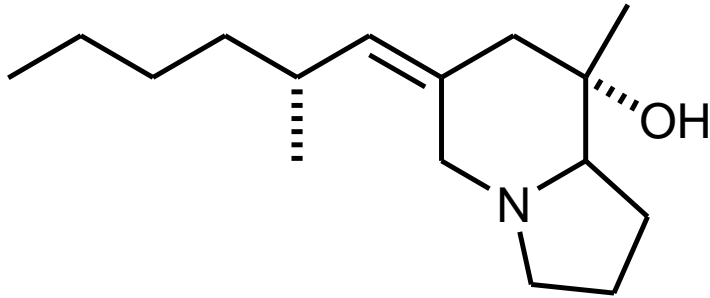


Enantiomero *R*: sedativo;  
Enantiomero *S*: teratogeno.

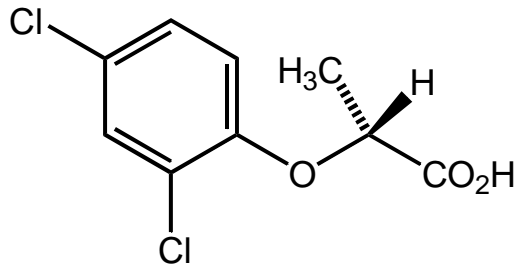


# La chiralità nei composti

PTX (+)-251D

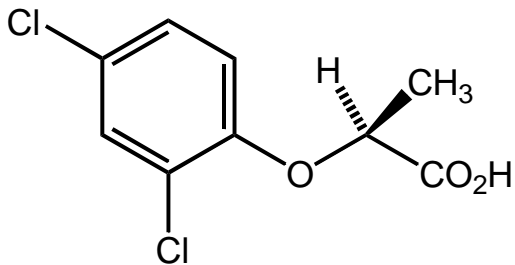


Enantiomero (+): repellente efficace per le zanzare;  
Enantiomero (-): ha un'efficacia 10 volte inferiore.



**(R)-(+)-Dichloroprop (Active)**

Enantiomero *R*: erbicida;  
Enantiomero *S*: inattivo.



**(S)-(-)-Dichloroprop (Inactive)**

# *La catalisi **asimmetrica***

*Life depends on molecular chirality. R. Noyori*

Rappresenta il metodo più conveniente per la sintesi di un composto enantiomericamente puro.

Altri metodi sono:

- Reazione tra il substrato prochirale e un **reagente achirale** con l'ottenimento di una miscela racema che viene poi risolta nei due antipodi ottici;
- Reazione tra il substrato prochirale e un **reagente chirale** in quantità stechiometrica;
- **Catalisi enzimatica.**

Inizi anni '90: **88 %** dei farmaci chirali di sintesi è **racemo**;  
Distribuzione dei farmaci nel **2008**: **63 %** enantiomeri puri,  
**32 %** composti achirali; **5 %** **racemo**.

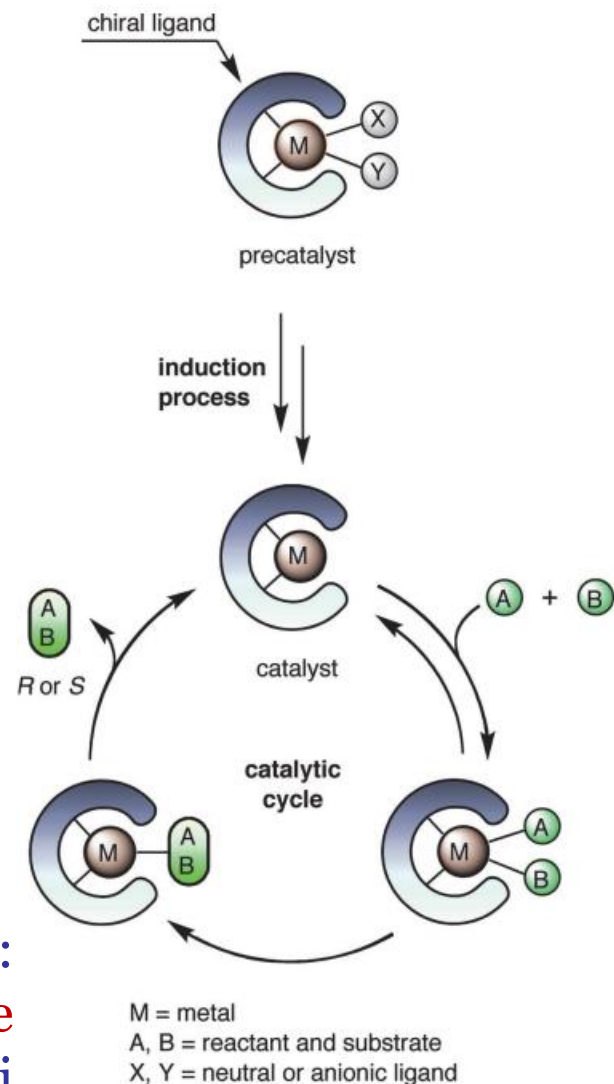
R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 79.

# La catalisi *asimmetrica*

La catalisi asimmetrica si basa sulla capacità di un **composto di coordinazione chirale** di discriminare con alta precisione (differenze energetiche di più di  $10 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) tra le due facce enantiotopiche di un substrato prochirale.

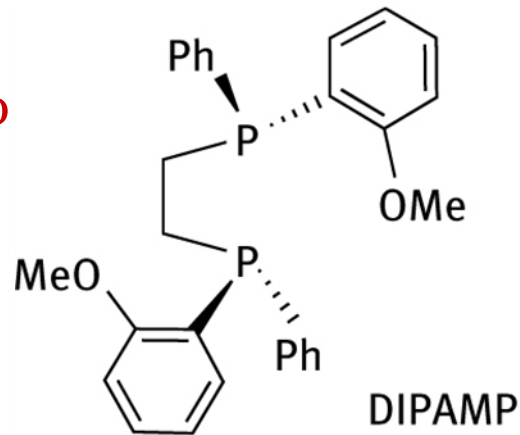
Il **composto di coordinazione chirale** presenta un legante chirale coordinato allo ione metallico.

Determinazione dell'eccesso enantiomerico: HPLC con fase **stazionaria chirale polisaccaridica**. Si ha l'**analisi diretta** dei composti chirali, **senza** alcuna derivatizzazione.

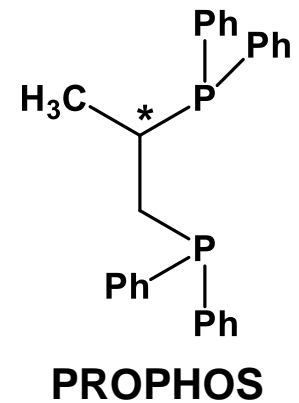
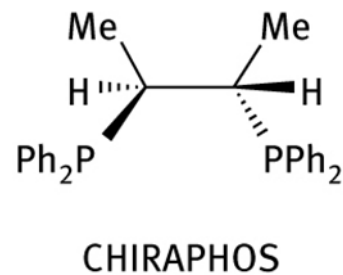
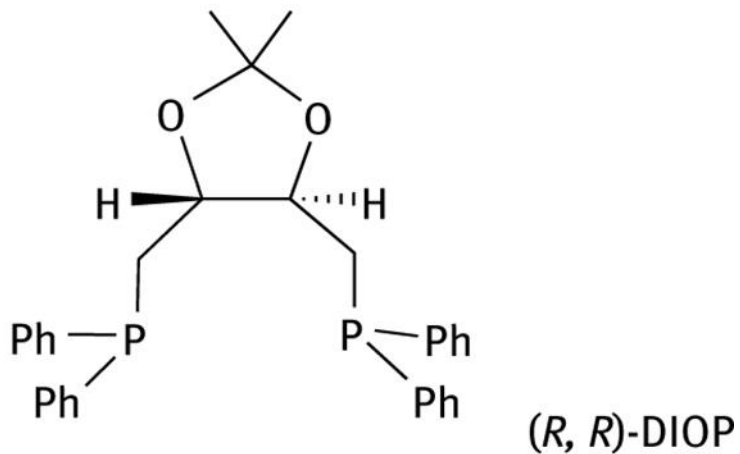


# Fosfine chirali *bidentate*

## 1. Chiralità al fosforo

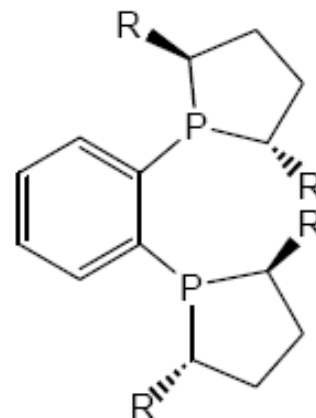


## 2. Chiralità sullo scheletro



# Fosfine chirali *bidentate*

3. Chiralità sui **sostituenti** al fosforo



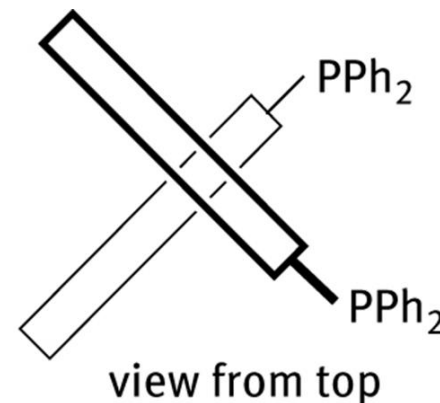
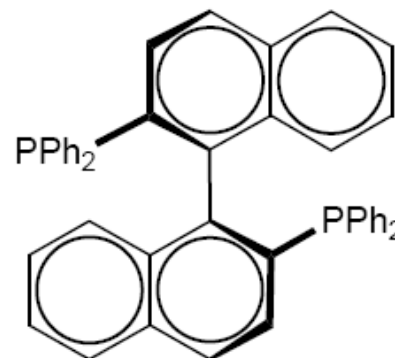
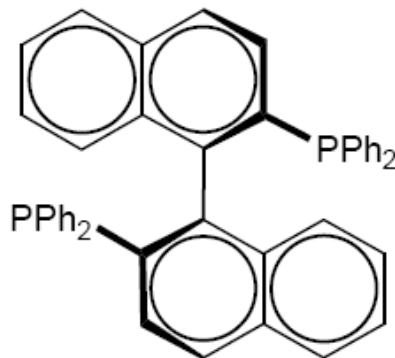
**DuPHOS**

$R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{iC}_3\text{H}_7$

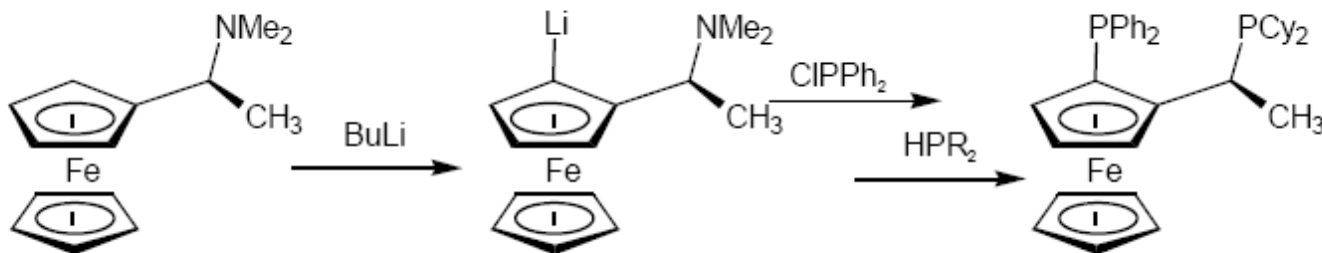
4. Chiralità **assiale**

**BINAP**

I due enantiomeri



5. Chiralità **planare**

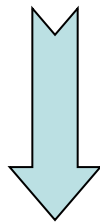


**JosiPhos**

## *Substrati prochirali*

La coordinazione di una **molecola prochirale**, cioè di una molecola avente un doppio legame che non abbia simmetria  $C_{2v}$ , ad uno ione metallico porta alla formazione di un **complesso chirale**.

A seconda della **faccia enantiotopica** con cui la molecola si coordina possiamo avere i due **diversi enantiomeri**.



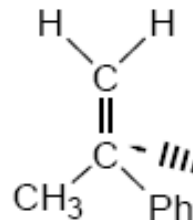
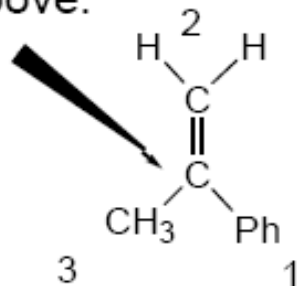
La coordinazione di una **molecola prochirale**, ad un **composto di coordinazione chirale** porta alla formazione di un **complesso diastereoisomerico**.

Quando il complesso chirale si coordina ad entrambe le facce dell'alchene si ottiene una miscela di **diastereoisomeri**.

I diastereoisomeri hanno proprietà diverse perché hanno **energie diverse** e quindi dal punto di vista delle reazioni catalitiche hanno **reattività diverse**.

# Le facce enantiotopiche

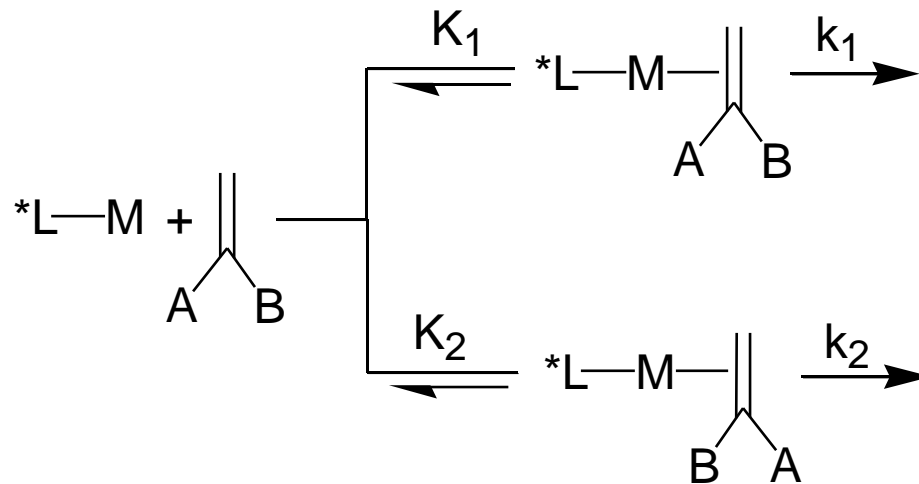
attack from above:  
Si face



attack from below the plane:  
Re face

Se entrambi gli atomi di C del doppio legame recano sostituenti diversi si avrà: **re,re** e **si,si** oppure **re,si** e **si,re**.

Non vi è correlazione tra la faccia enantiotopica coordinata e la configurazione del centro stereogenico formato, cioè **re** può dare sia **R** che **S**, e **si** può dare sia **R** che **S**. Dipende dalla reazione catalitica.



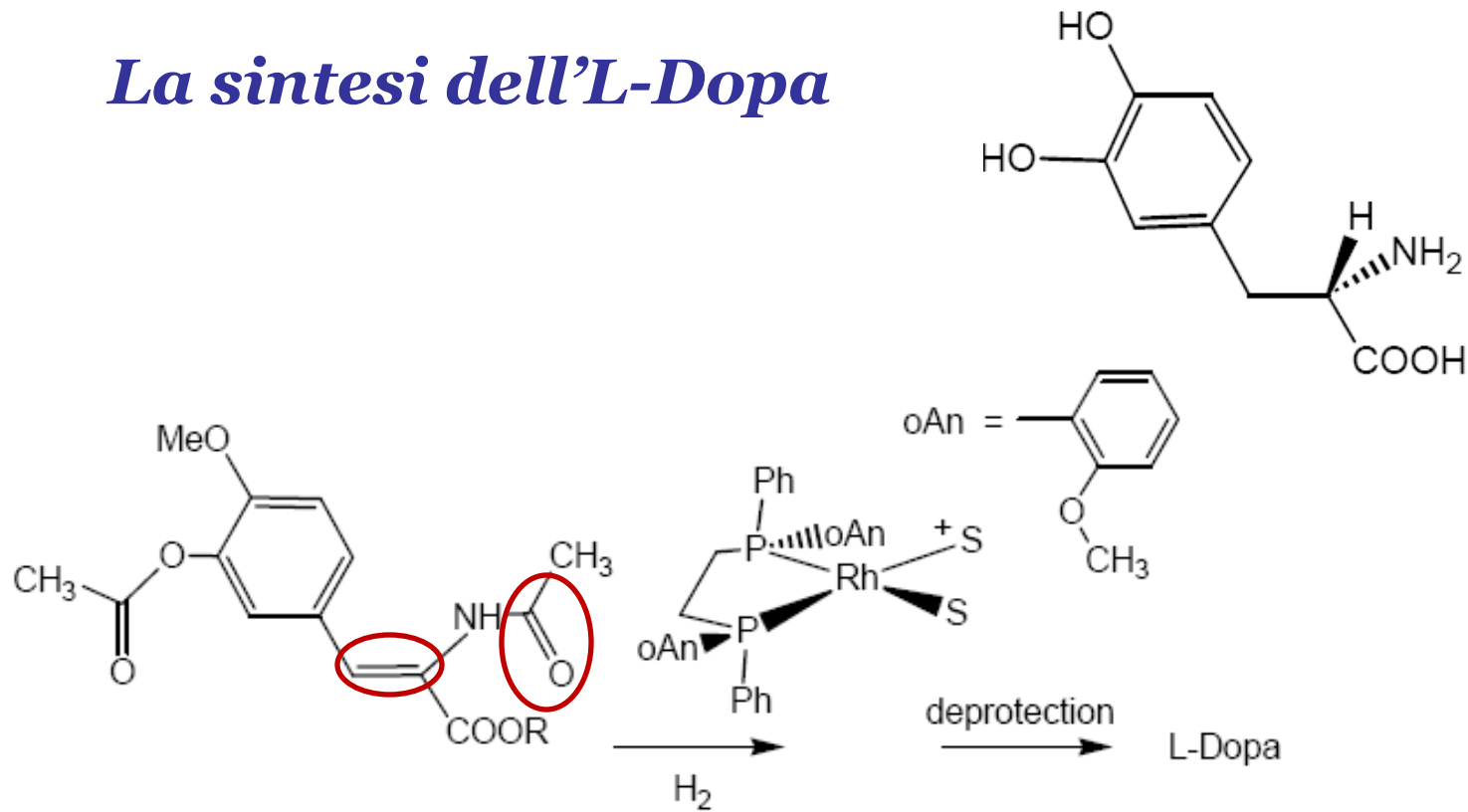
Principio base della catalisi asimmetrica:

Si avrà una **resa ottica elevata** se:

- l'equilibrio **diastereoisomerico** è **COMPLETAMENTE** spostato da una parte;
- l'equilibrio diastereoisomerico **NON** è completamente spostato:
  - la specie **termodinamicamente più stabile** è anche la più reattiva;
  - la specie **termodinamicamente più instabile** è di gran lunga la più reattiva.



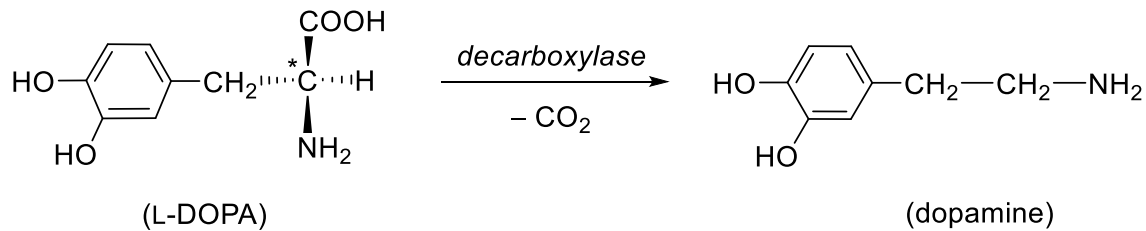
# La sintesi dell'L-Dopa



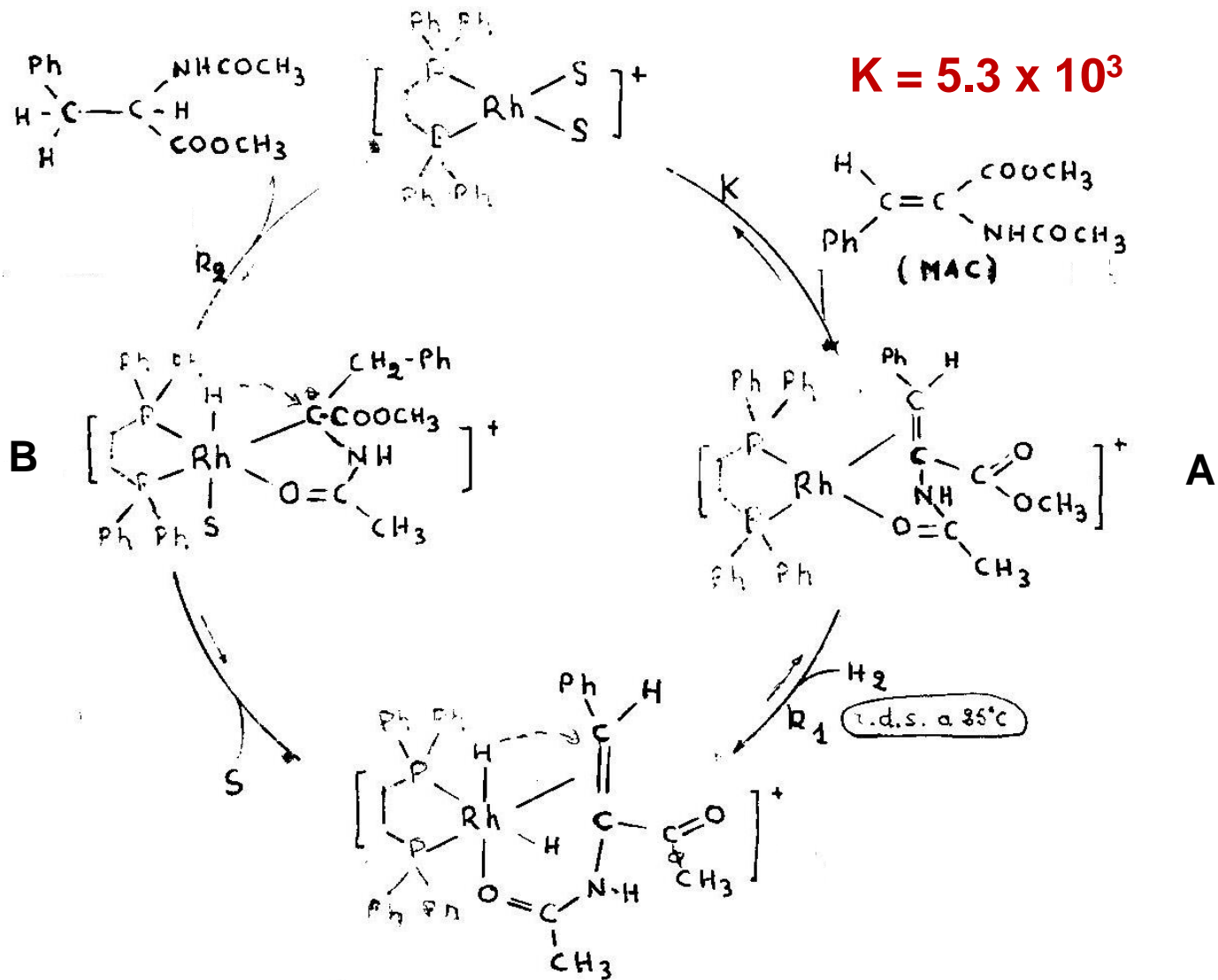
**TON = 20000**

**TOF = 1000 h<sup>-1</sup>**

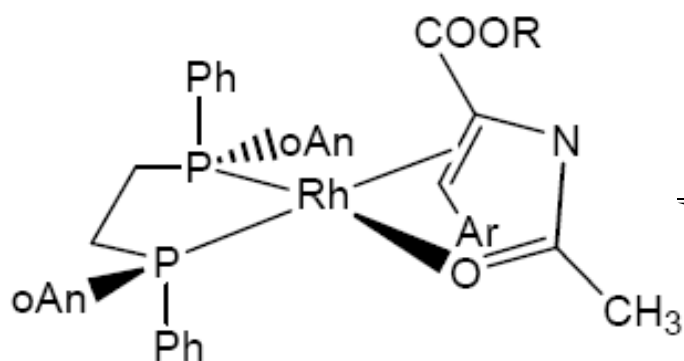
**ee = 95 %**



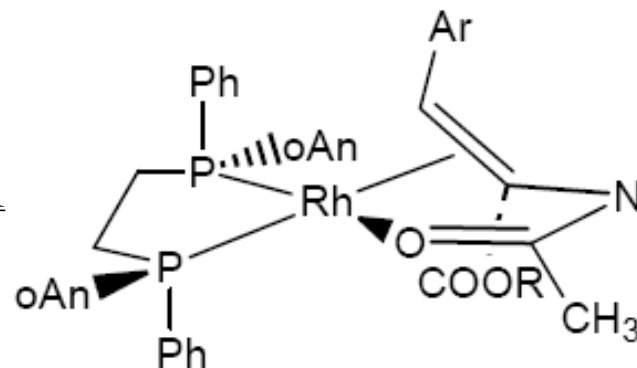
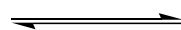
# *Il ciclo catalitico "achirale"*



# The steps of the *enantioselective* catalytic cycle

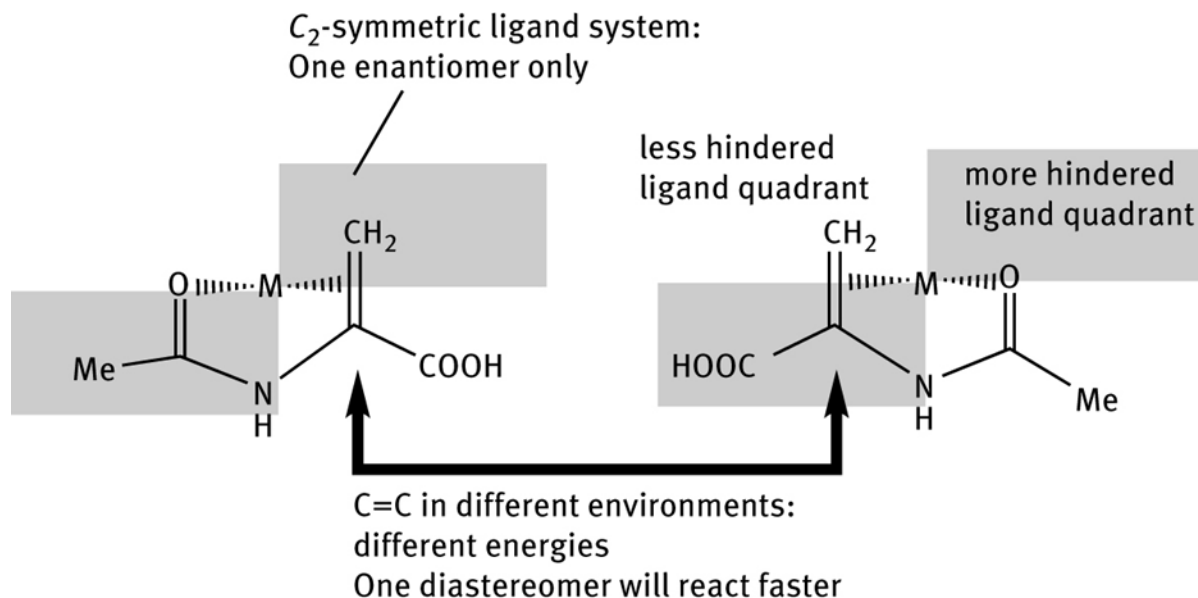
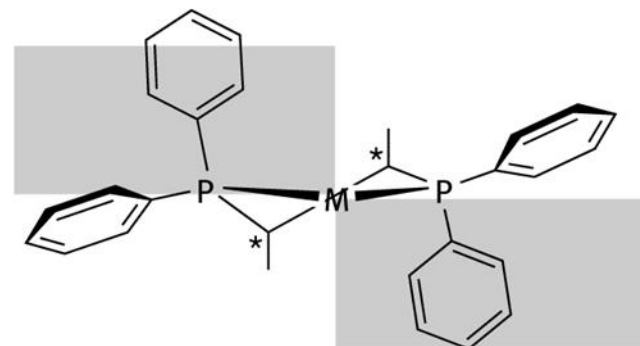
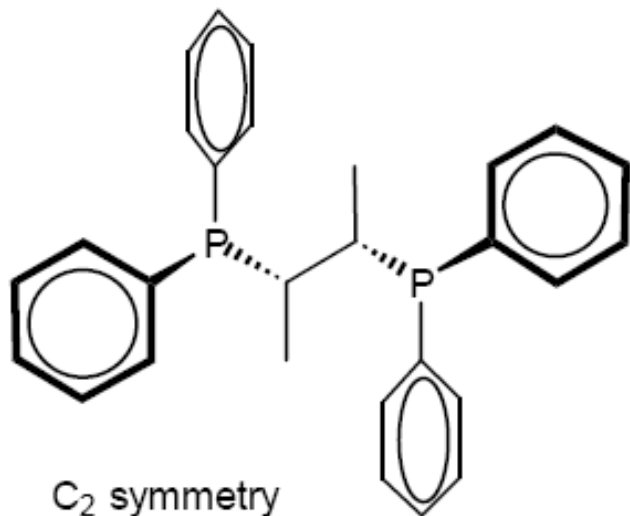


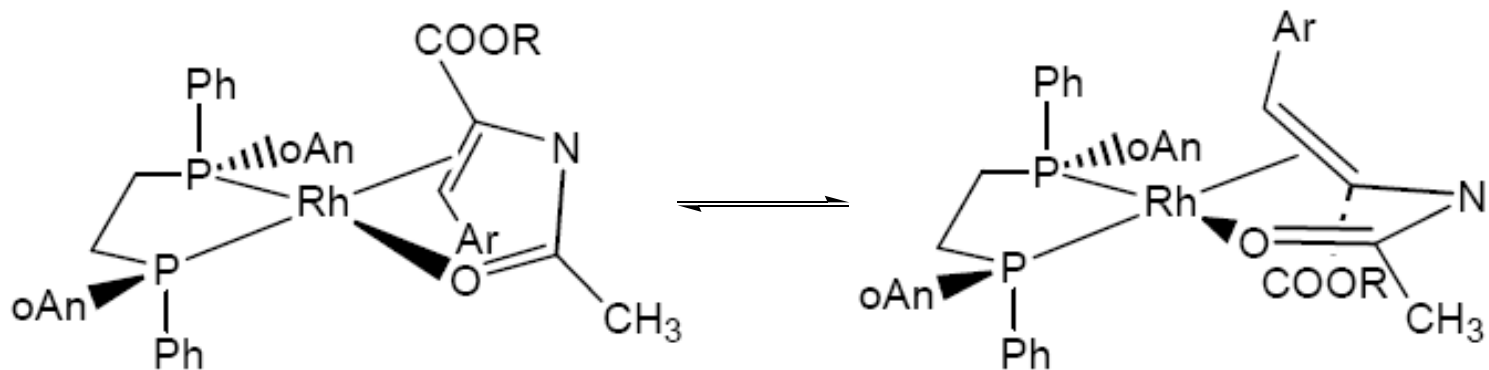
si,si-face complex, major



re,re-face complex, minor

# The steps of the *enantioselective* catalytic cycle





si,si-face complex, major

re,re-face complex, minor

si gives R Dopa

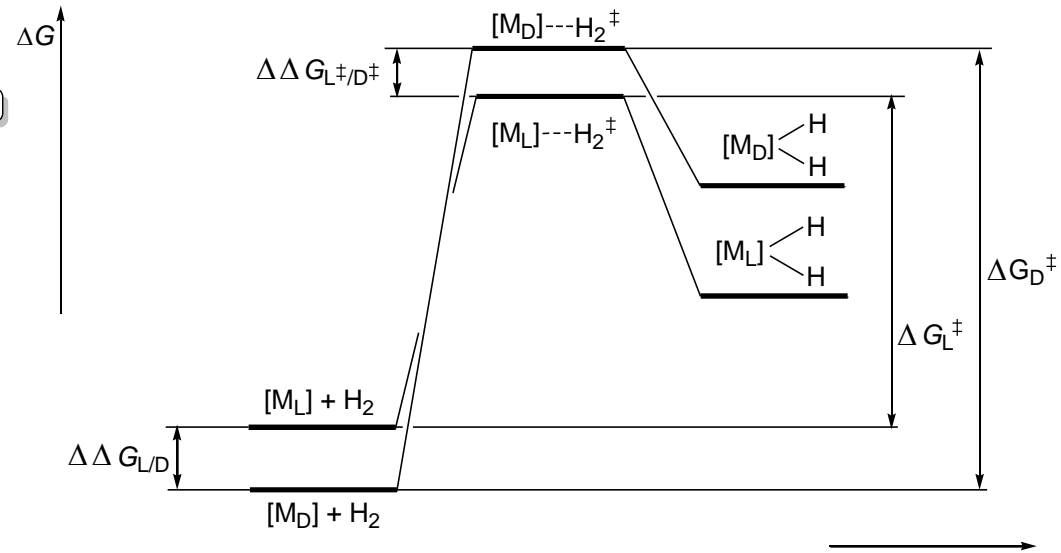
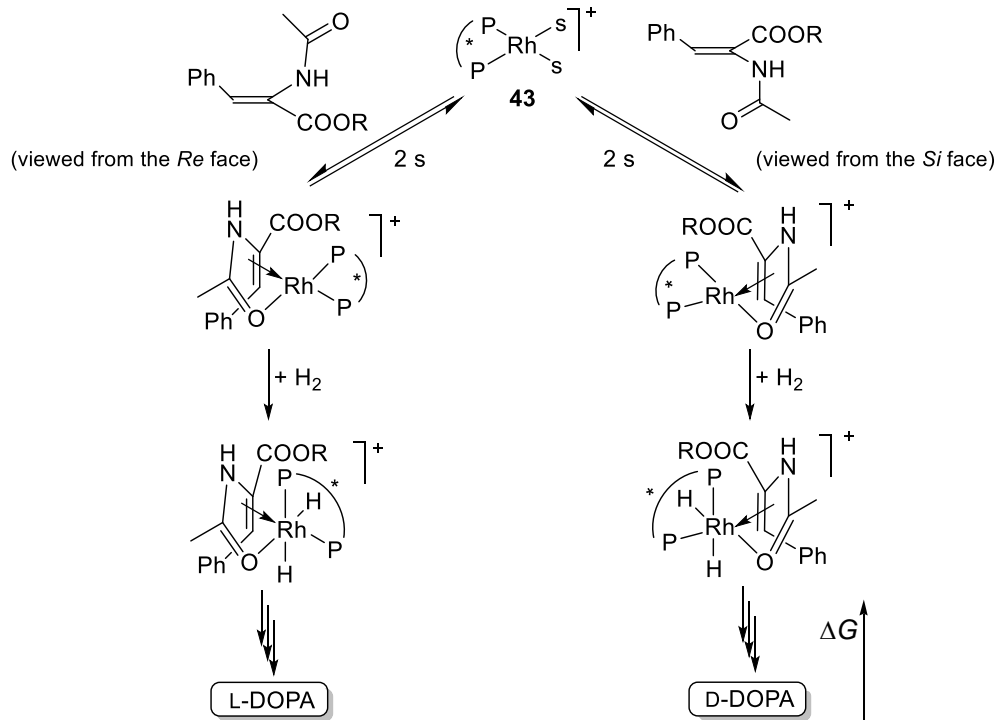
re gives S-Dopa

RR-DIPAMP produces S-Dopa

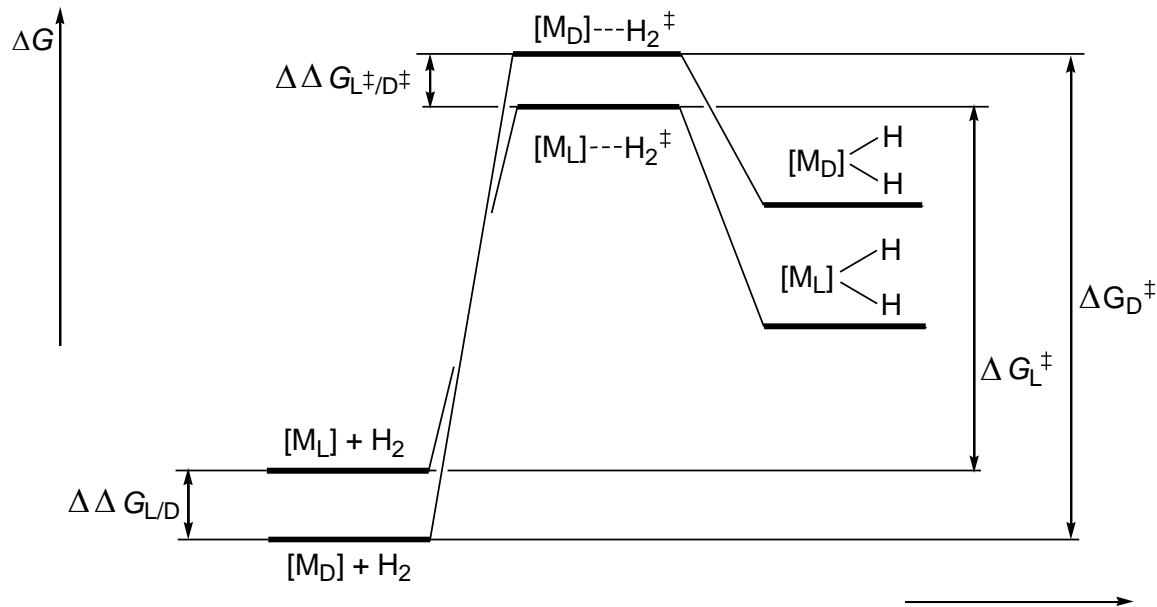
RR-DIPAMP produces S-Dopa

L'enantioselettività è sotto controllo cinetico e non è controllata dall'equilibrio diastereoisomerico.

# Gli stadi del ciclo catalitico “enantioselettivo”



# Gli stadi del ciclo catalitico “enantioselettivo”



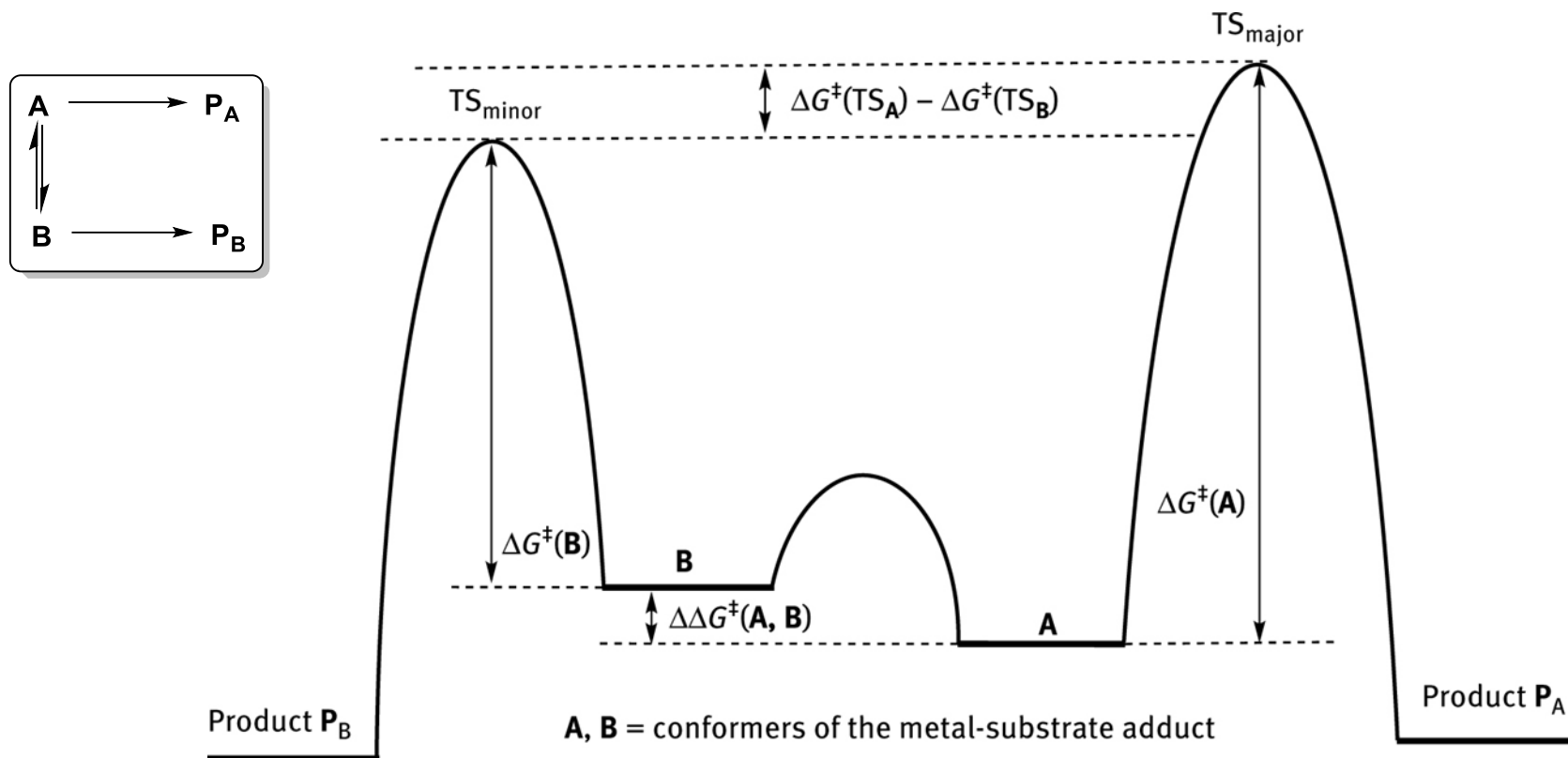
$\Delta \Delta G_{L/D}$  = differenza **stabilità termodinamica** dei due diastereoisomeri

$$\Delta \Delta G_{L/D} = -RT \ln K_{L/D}$$

$\Delta \Delta G_{L^\ddagger/D^\ddagger}$  = determina le **velocità di reazione** dei due diastereoisomeri;  
determina l'eccesso enantiomerico;

$\Delta G_{L^\ddagger} - \Delta G_{D^\ddagger}$  = differenza tra le **energie libere di attivazione** dei due diastereoisomeri; **NON** determina l'ee!

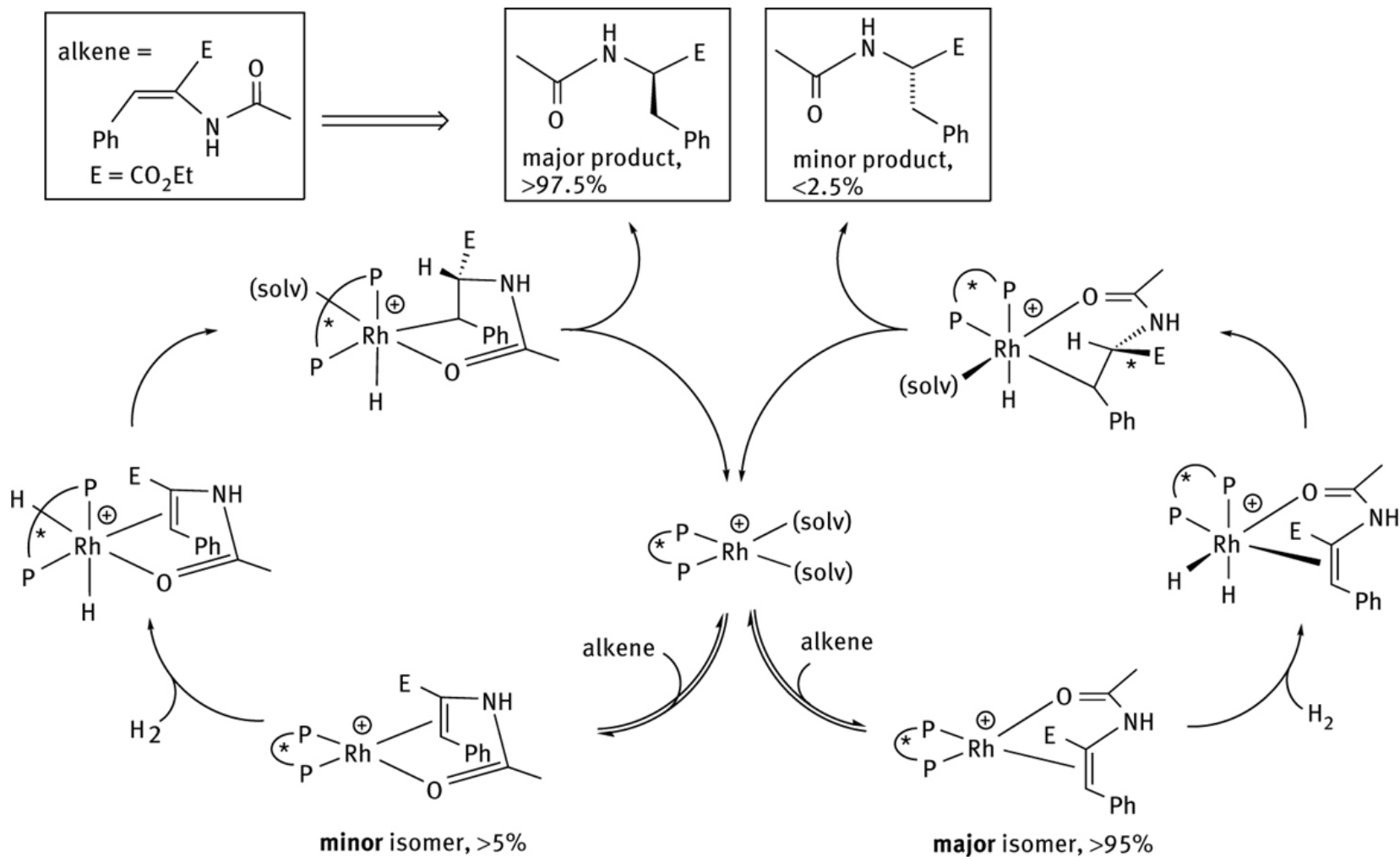
# Il principio di Curtin-Hammett



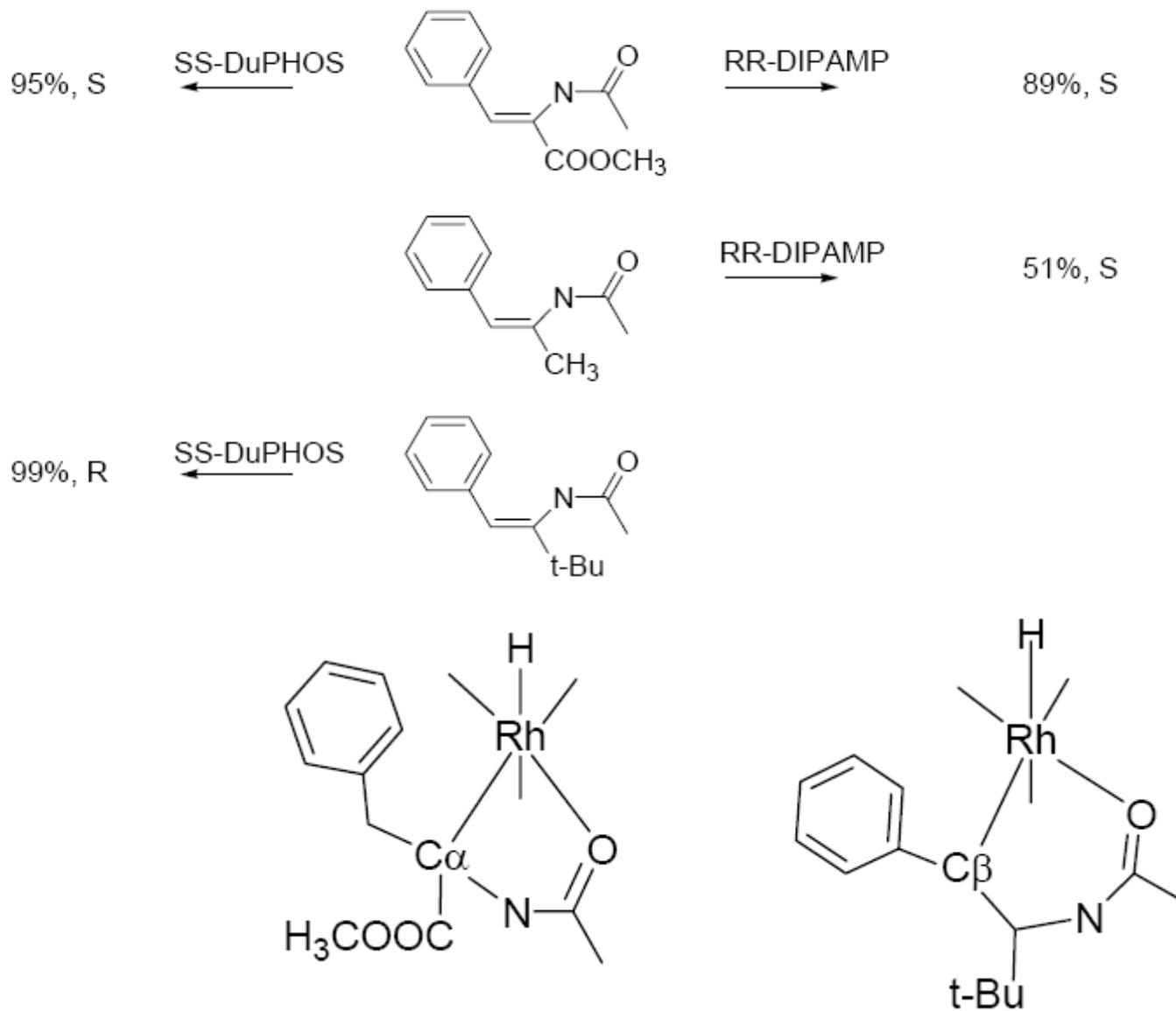
*Nel caso in cui l'addotto cat-sub esista come 2 conformeri, A e B, che scambiano **più rapidamente** che la reazione di formazione dei prodotti  $P_A$  e  $P_B$ , allora la composizione dei prodotti  $P_A/P_B$  è determinata dalla **differenza di energia libera dei due stati di transizione** e **NON** dalla differenza delle energie di attivazione, né dalla **posizione dell'equilibrio** tra i conformeri dei reagenti,  $c_A/c_B$ .*



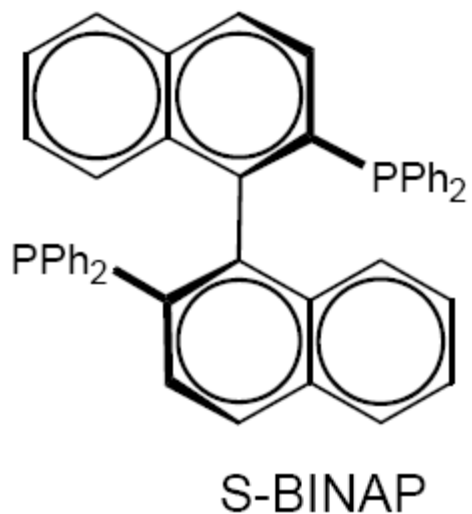
# The enantioselective catalytic cycle



# L'effetto del substrato



# Altri leganti per reazioni di idrogenazione asimmetrica

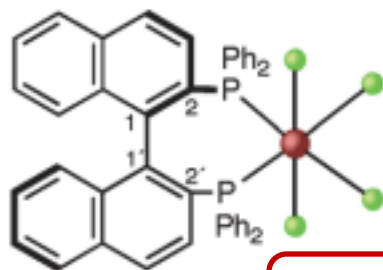


Angolo diedro tra i  
piani dei naftili:

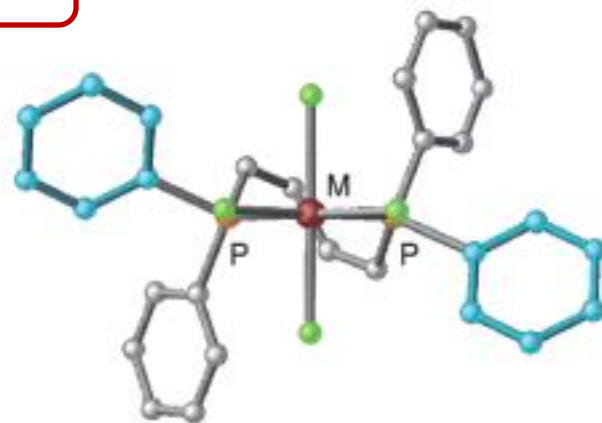
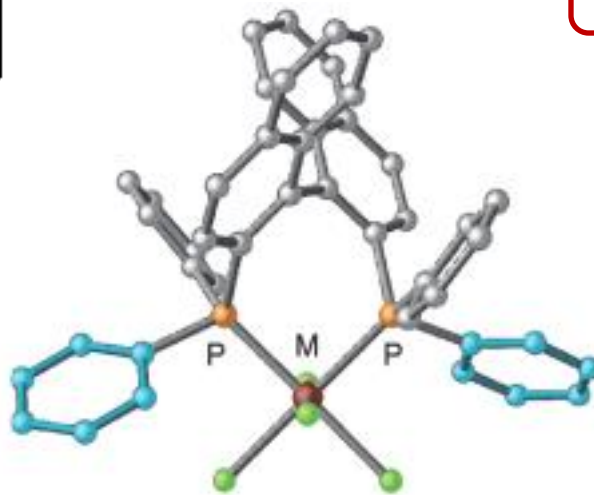
74.4°;

Bite angle P-Rh-P:

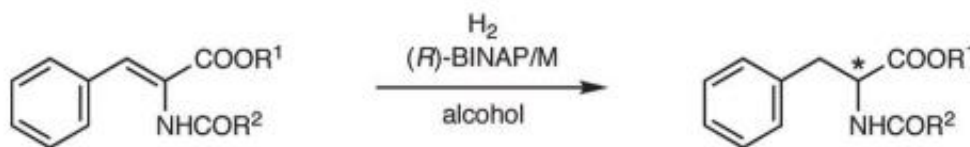
91.8°.



**Rh**



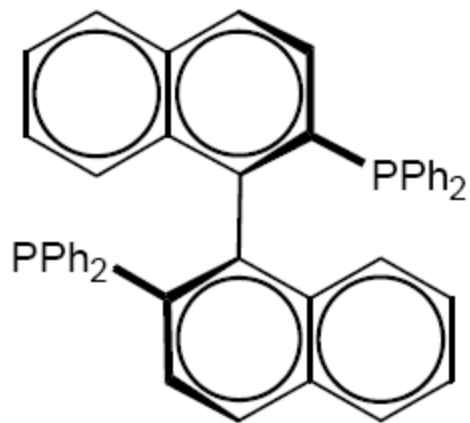
Idrogenazione asimmetrica di  
deidroaminoacidi: H<sub>2</sub> 4 atm,  
t.a. resa: 97%, e.e. elevato  
nell'enantiomero S.



M = Rh ((R)-2) S  
M = Ru ((R)-3) R

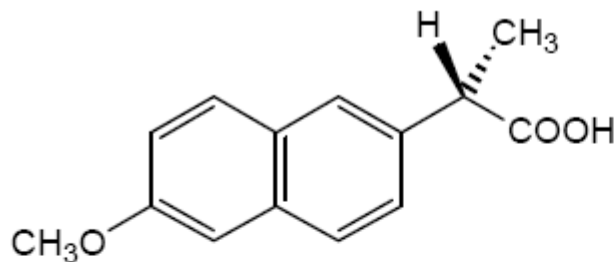
# Altri leganti per reazioni di idrogenazione asimmetrica

I complessi BINAP/Ru sono catalizzatori per reazioni di idrogenazione asimmetrica di alcheni prochirali che **non** hanno gruppi polari aggiuntivi.

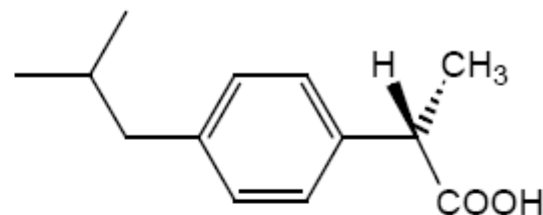


S-BINAP

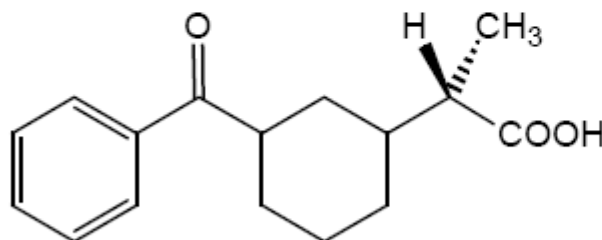
Angolo diedro tra i piani dei naftili:  $65.6^\circ$ ;  
Bite angle P-Ru-P:  $90.6^\circ$ .



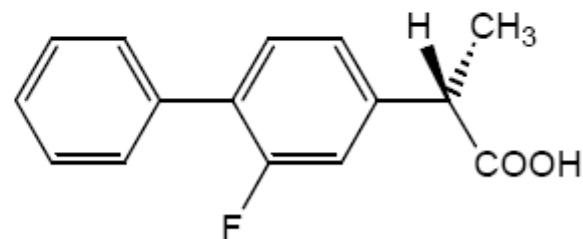
Naproxen



Ibuprofen

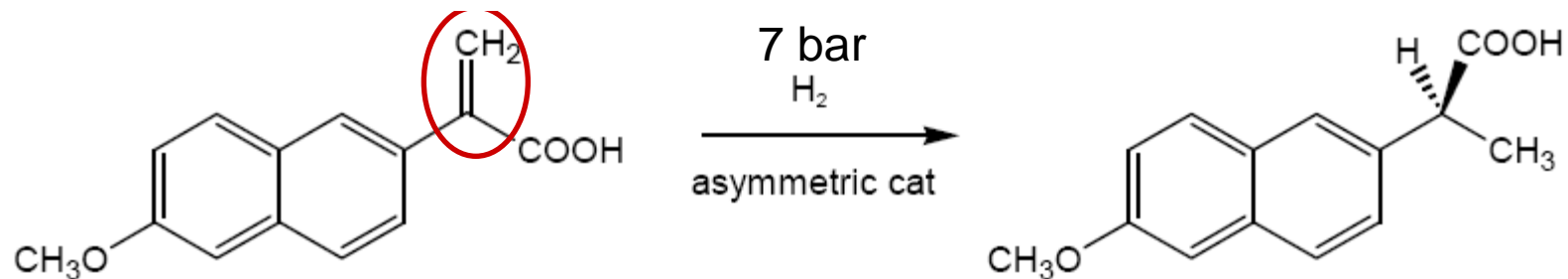


Ketoprofen

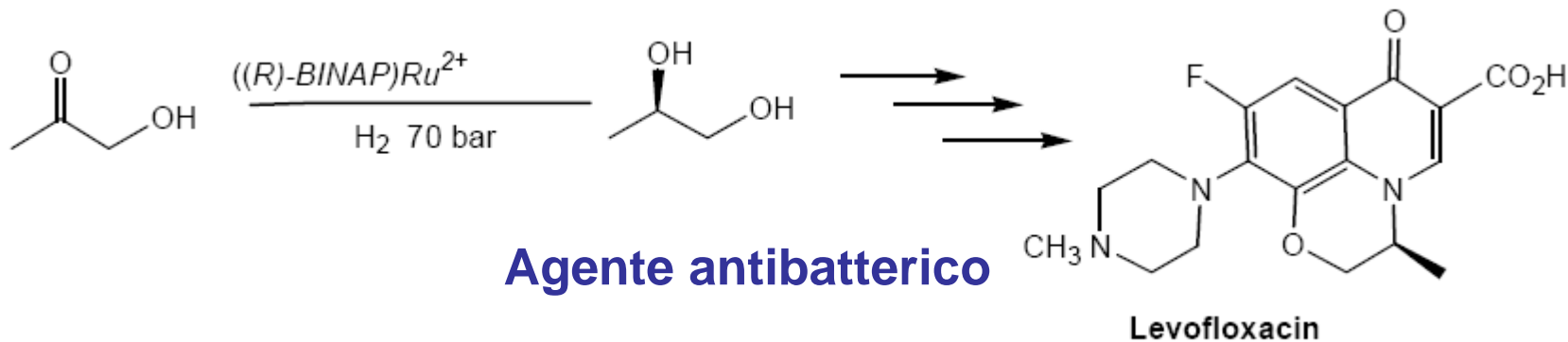
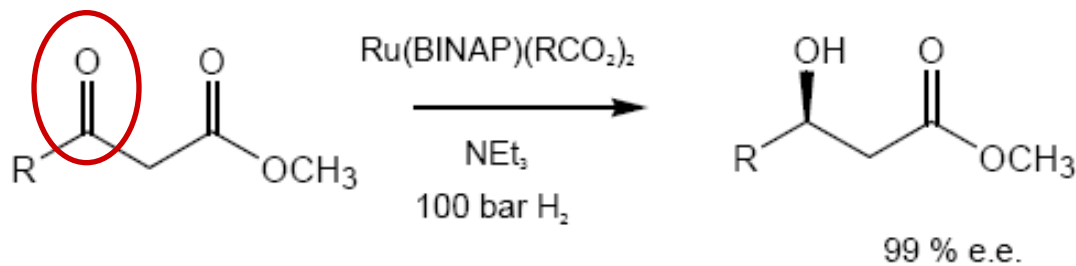
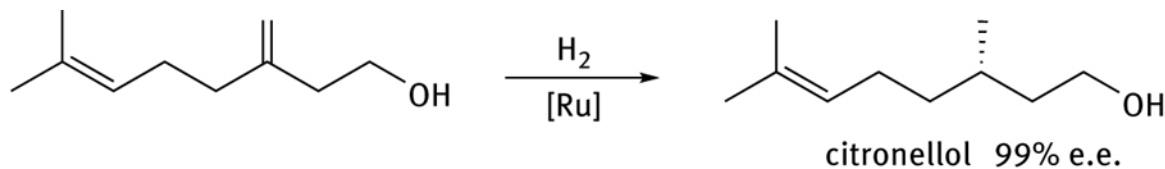


Flurbiprofen

# Monsanto route to S-Naproxan; hydrogenation step



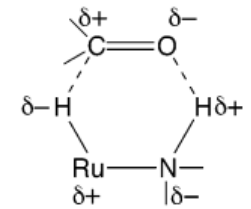
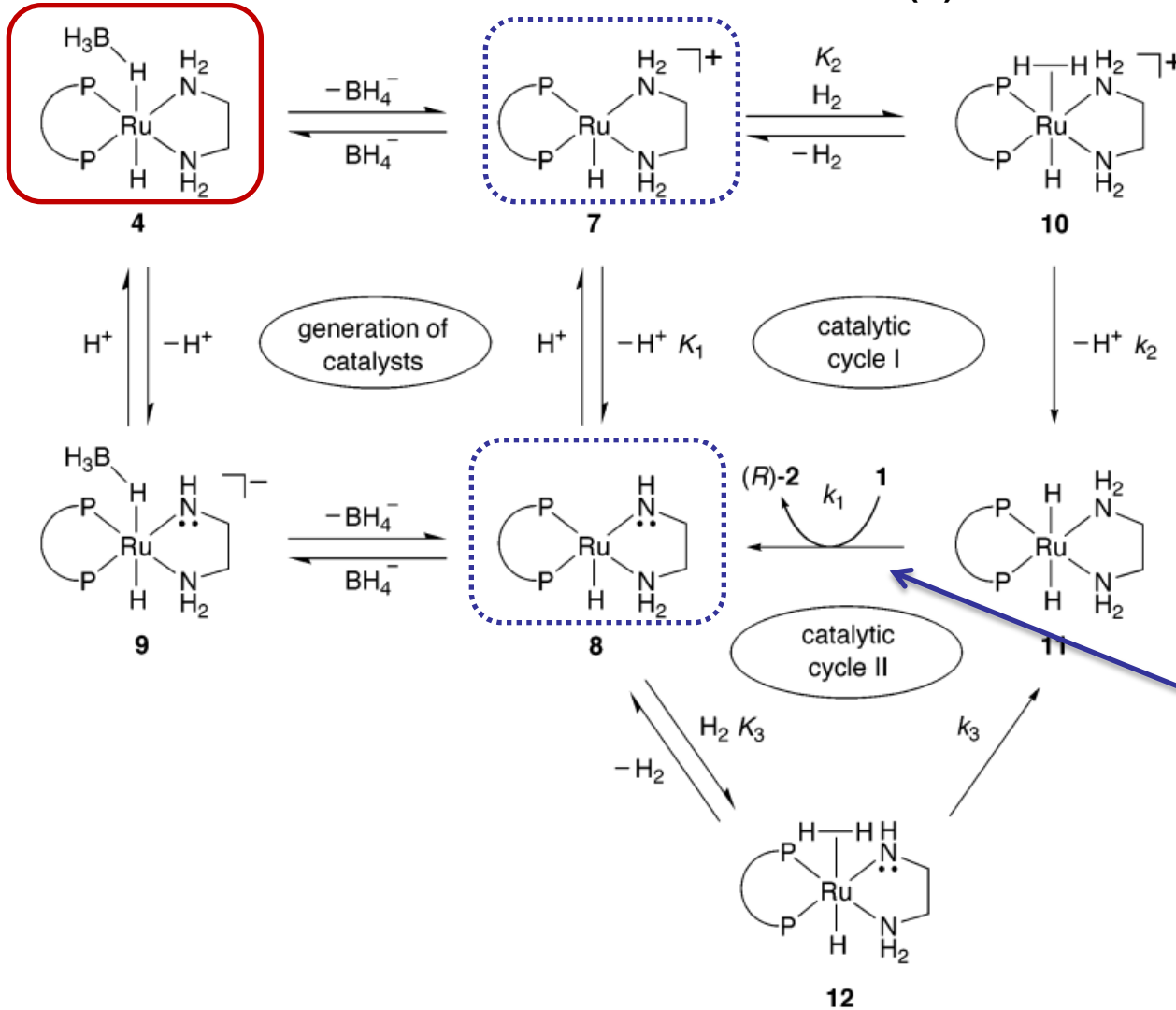
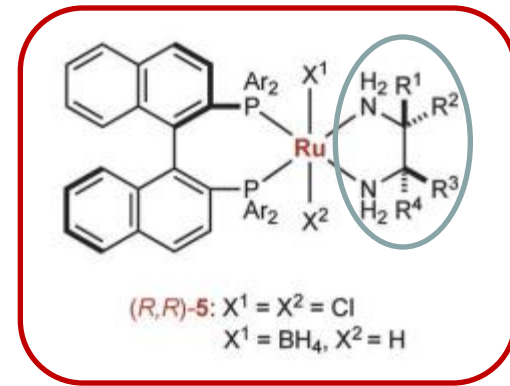
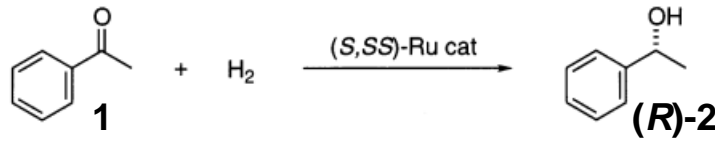
**TON = 3000**  
**ee = 98.5 %**



# Il sistema catalitico *Ru*/BINAP

Meccanismo  
bifunzionale

a sfera esterna metallo-legante

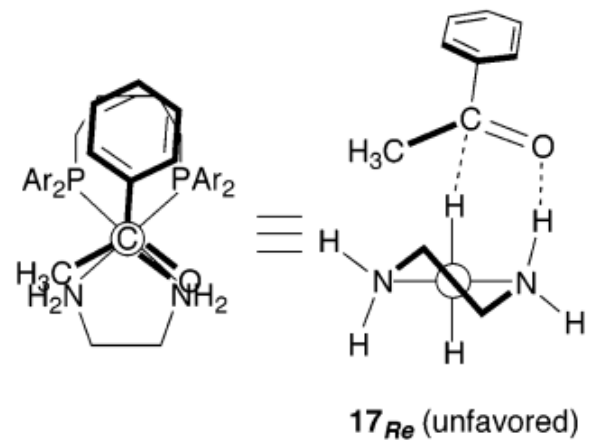
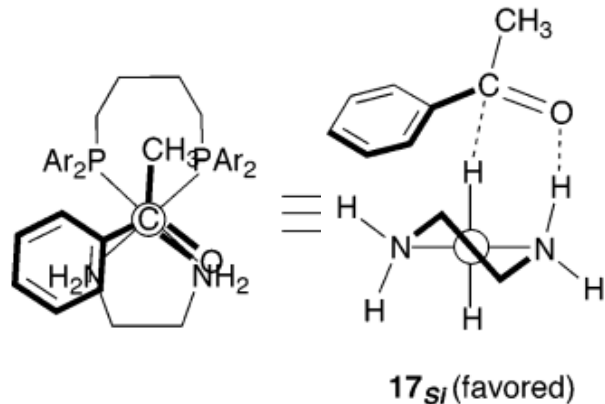
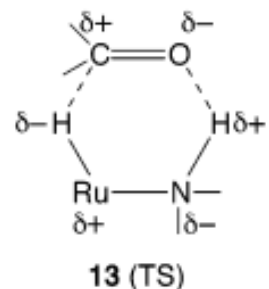
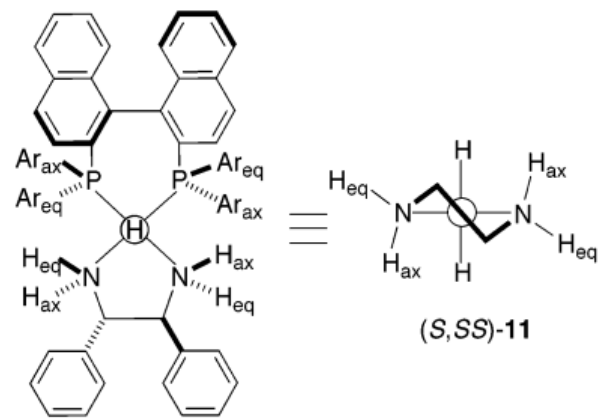
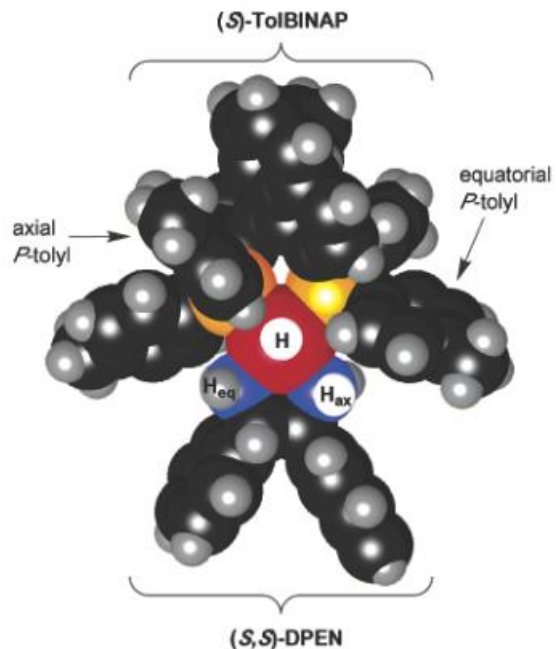
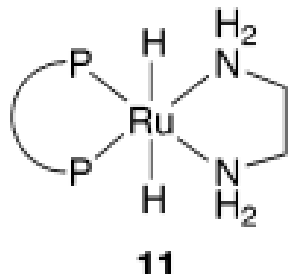
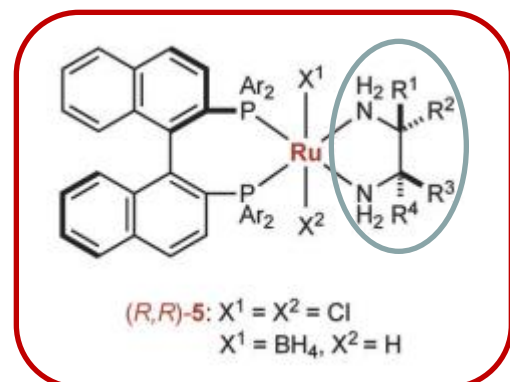


Stadio  
irreversibile

# *Il sistema catalitico Ru/BINAP*

Meccanismo a sfera esterna: l'enantioselezione

Intermedi chiave e loro modelli molecolari

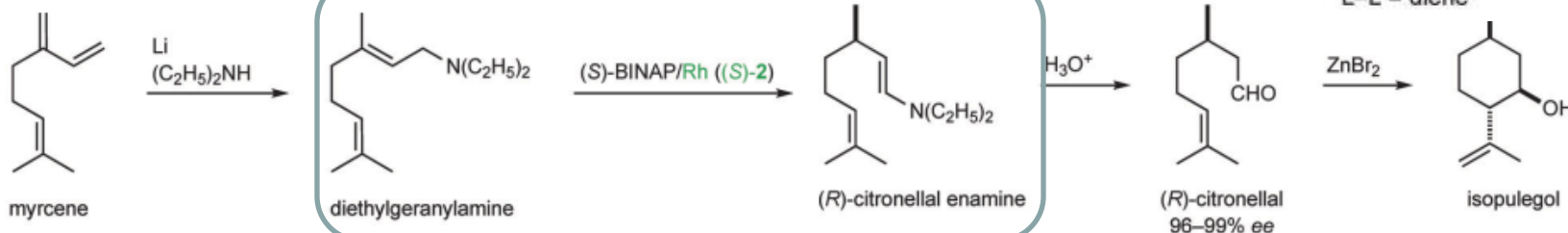


# Il sistema catalitico *Rh*/BINAP

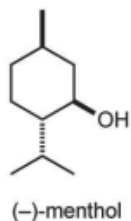
Reazione asimmetrica di spostamento 1,3 di idrogeno



(*R*)-2: L = CH<sub>3</sub>OH, THF, etc.  
L-L = diene



H<sub>2</sub>, Ni catalyst



(-)-menthol

9 ton di geranilamina

9.8 kg di Rh/BINAP

2.7 m<sup>3</sup> di THF

**TON: 6800**

Prodotto:

2800 ton/anno di (-)-mentolo;

(*R*)-citronellale ee 98% vs 80% ee del prodotto naturale dall'olio di rosa.

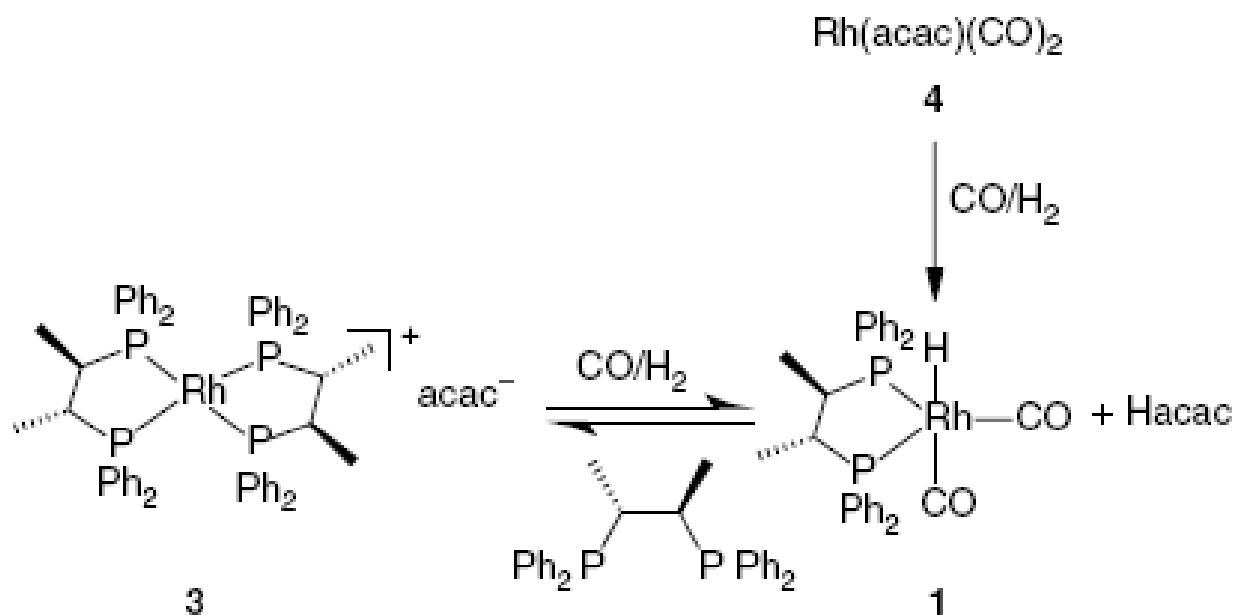
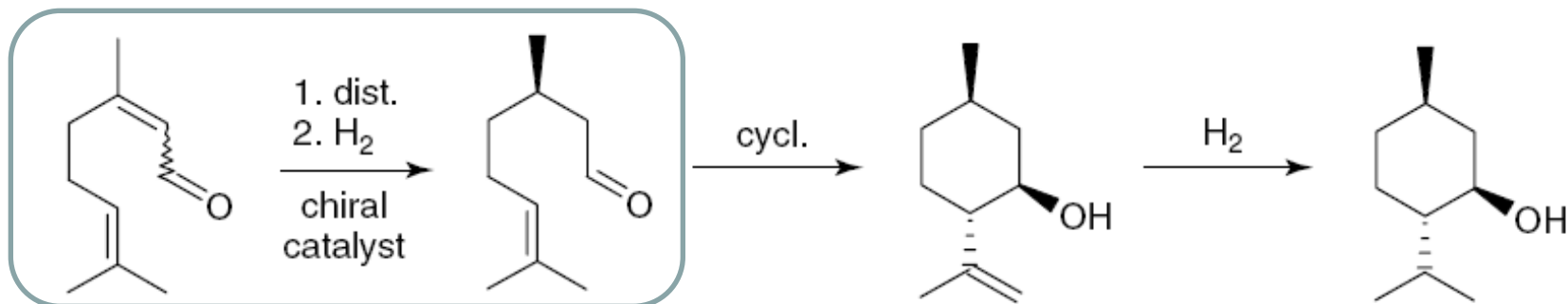


**Reattore della Takasago**



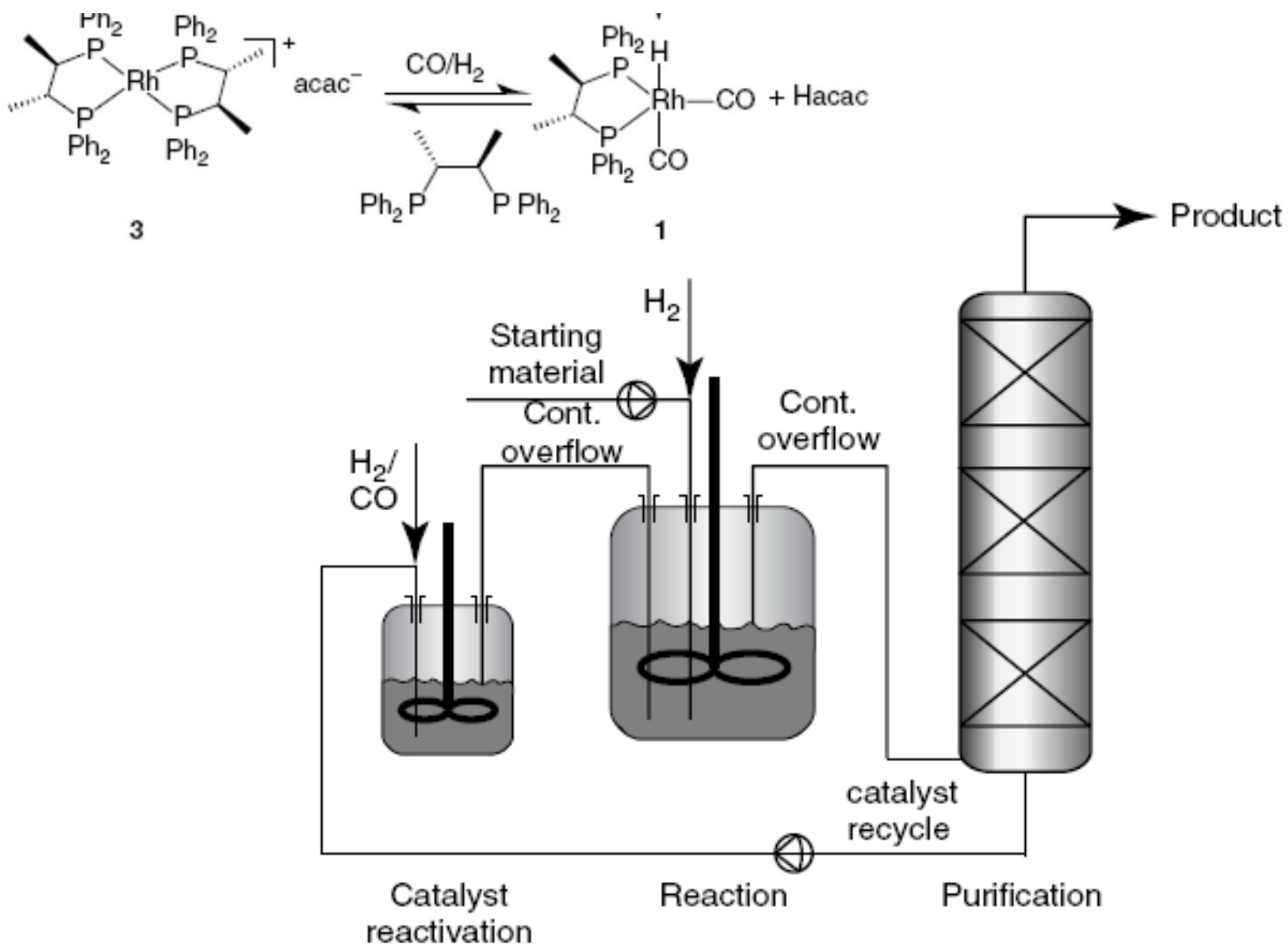
# Il sistema catalitico *Rh/Chiraphos* (BASF)

La sintesi del L-mentolo via idrogenazione asimmetrica



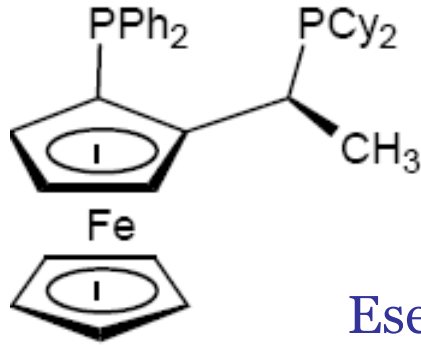
# Il sistema catalitico *Rh/Chiraphos* (BASF)

## Lo schema del processo in continuo



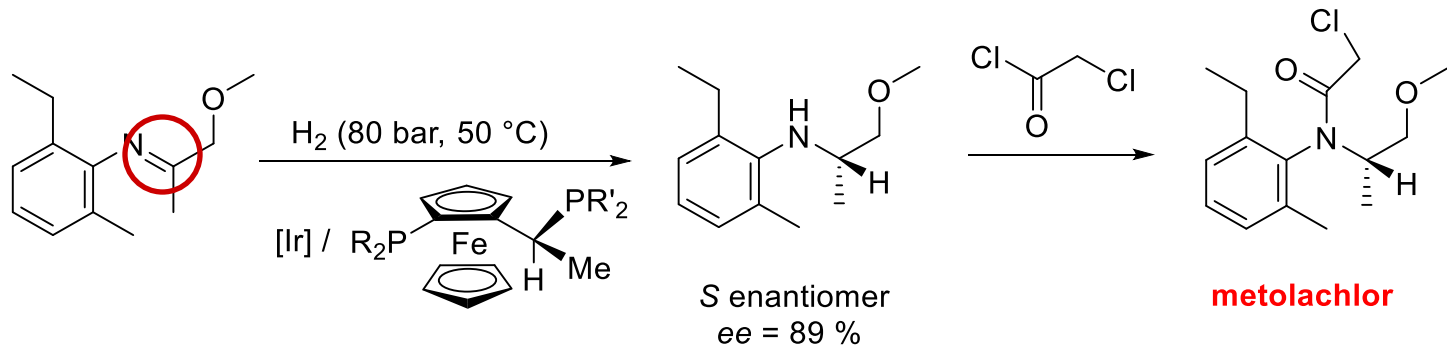
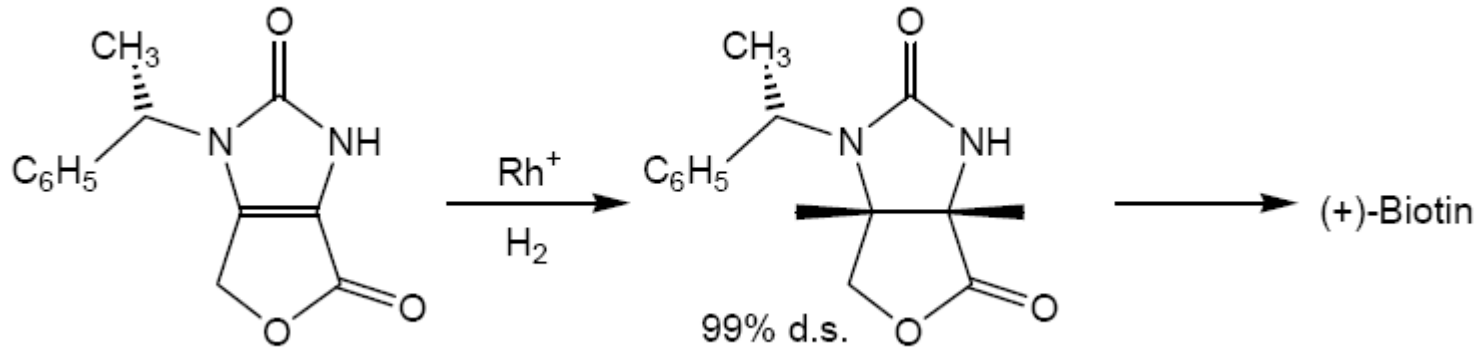
TON = 100  
000

# Altri leganti per reazioni di idrogenazione asimmetrica



JosiPhos

Esempi di sue applicazioni industriali

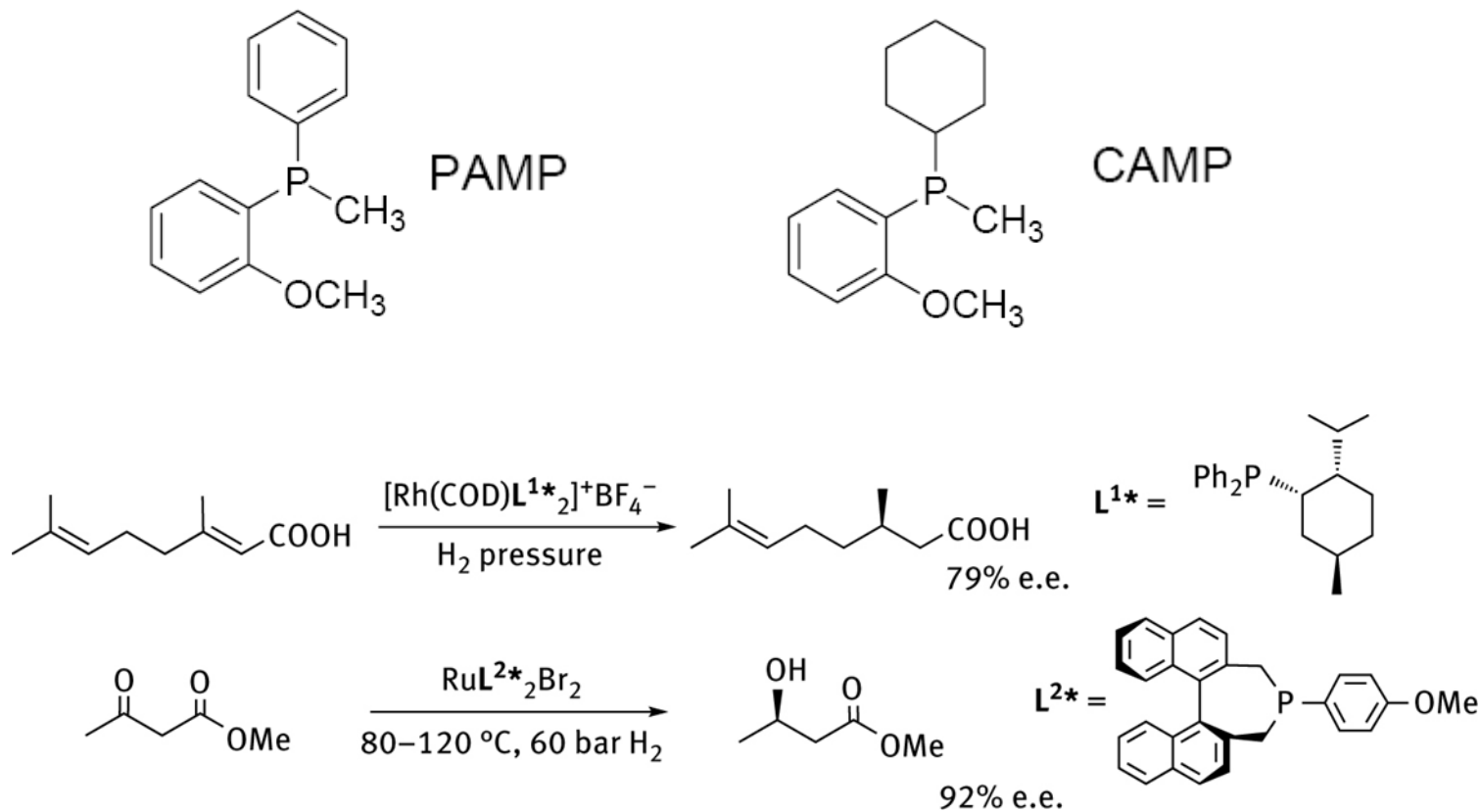


20000 ton/anno; TON =  $10^6$ ; TOF =  $200000 \text{ h}^{-1}$

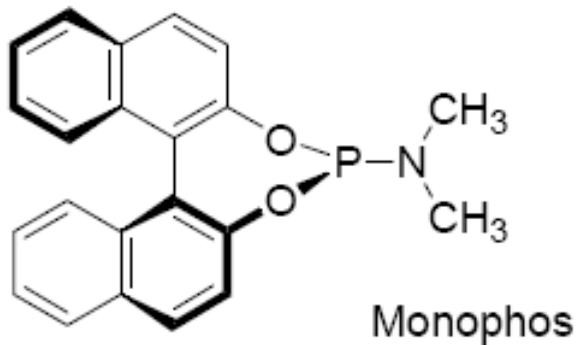
## *Fosfine bidentate chirali*

1. Impartiscono una **geometria cis costretta** al catalizzatore;
2. L'efficienza del trasferimento dell'informazione chirale può venire modulata da **variazioni sul ponte idrocarburico** tra i due atomi di fosforo o dei **sostituenti** sugli stessi atomi di fosforo.

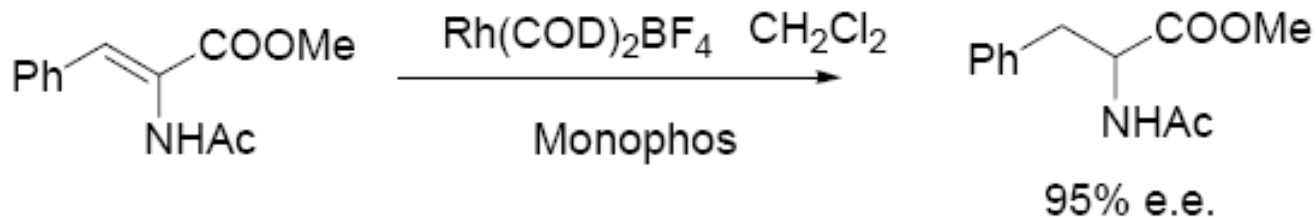
## *Fosfine monodentate chirali*



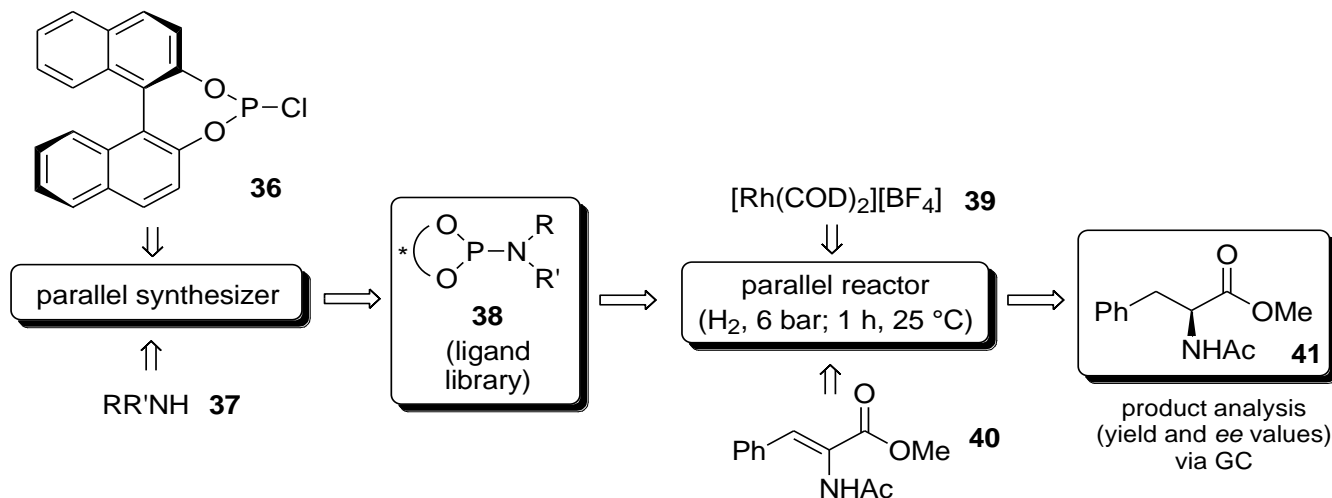
# Fosfine monodentate chirali



E' un fosforamidito;  
Chiralità assiale;  
Scheletro Binaftolico (BINOL);  
Versatilità dei sostituenti sull'atomo di azoto.



E' un esempio di applicazione della chimica combinatoriale alla catalisi.



## *Un esempio di un reattore in parallelo*



# *Leganti **azotati** achirali e chirali*

**Ammine:**

Atomo di **azoto** donatore  $sp^3$ ;

Leganti **hard**;

**Forti  $\sigma$ -donatori**;

Stabilizzano i metalli in **alto stato di ox.**

**Piridine e simili:**

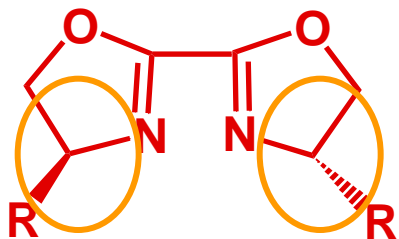
Atomo di **azoto** donatore  $sp^2$ ;

Leganti **soft**;

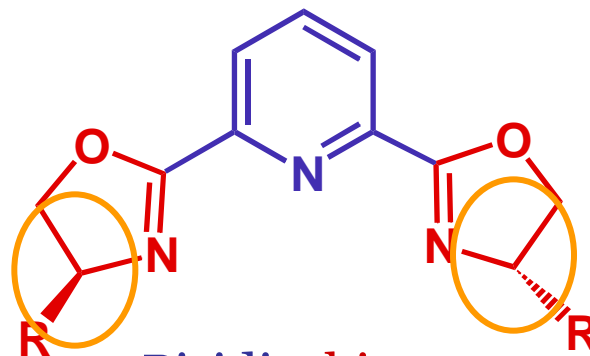
**Buoni  $\sigma$ -donatori e poveri  $\pi$ -accettori**;

Stabilizzano i metalli in **medio - alto stato di ox.**

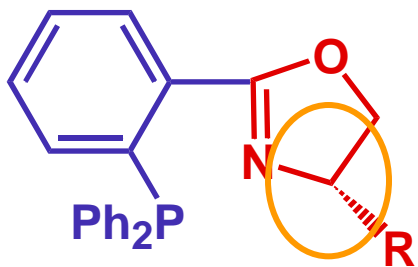
# *Esempi di famiglie di leganti azotati*



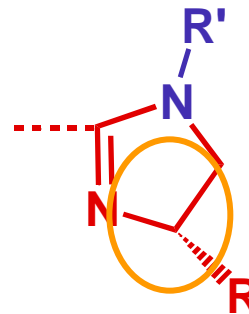
bi-ossazoline



Piridin-bis-  
ossazoline



fosfino-  
ossazoline



imidazoline



# Esempi di reazioni catalitiche enantioselettive con le **fosfino-ossazoline**

